

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**CARLOS ANDRÉ TONELLI**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE CÁPSULAS CONTENDO**  
**EXTRATO PADRONIZADO DE *BAUHINIA FORFICATA* Link (PATA-**  
**DE-VACA) EM PACIENTES DIABÉTICOS**

**CRICIÚMA**  
**2019**

**CARLOS ANDRÉ TONELLI**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE CÁPSULAS CONTENDO  
EXTRATO PADRONIZADO DE *BAUHINIA FORFICATA* Link (PATA-  
DE-VACA) EM PACIENTES DIABÉTICOS**

**Tese de Doutorado apresentado ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde para  
obtenção de título de Doutor em Ciências da  
Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol.**

**CRICIÚMA**

**2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

T664a Tonelli, Carlos André.

Avaliação da eficácia clínica de cápsulas  
contendo extrato padronizado de *Bauhinia  
forficata* Link (pata-de-vaca) em pacientes  
diabéticos / Carlos André Tonelli. - 2019.  
58 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul  
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Criciúma, 2019.

Orientação: Felipe Dal Pizzol.

1. *Bauhinia forficata* - Uso terapêutico. 2.  
Pata-de-Vaca. 3. Diabetes Mellitus - Tratamento.  
4. Flavonóides. 5. Fitoterapia. I. Título.

CDD 23. ed. 615.53

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

## **FOLHA INFORMATIVA**

Esta tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.  
Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNESC e também nas clínicas  
integradas da UNESC

## **AGRADECIMENTOS**

A minha família, especialmente a minha esposa e filhos, que me motivaram e me motivam todos os dias a continuar.

A Universidade UNESC, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram cada aprendizado.

Agradeço ao professor Dr. Felipe Dal-Pizzol pela confiança, pelas oportunidades e pelo conhecimento compartilhado, o qual contribuiu muito no processo de minha formação profissional.

Ao grupo de pesquisa Fisiopat, a todos integrantes, que contribuíram não apenas no desenvolvimento deste trabalho, mas que com suas diferentes personalidades me ajudaram a crescer pessoal e profissionalmente.

Aos demais grupos de pesquisa que conheci nestes anos, e as amizades que ganhei. A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## RESUMO

A diabetes Mellitus (DM) é na atualidade um dos maiores problemas de saúde pública, sendo caracterizada como um distúrbio metabólico complexo, resultante tanto da resistência à ação da insulina, como da disfunção das células do pâncreas. Dados da Federação Internacional de Diabetes apontam para 415 milhões de pessoas portadores de diabetes atualmente no mundo, com previsão para esse número chegar a 615 milhões em 20 anos. O surgimento de novas drogas com diferentes sítios de ação para o tratamento do diabetes tem proporcionado novas perspectivas de vida para os pacientes. Por outro lado, os custos do tratamento têm sido cada vez mais elevados, com grande oneração no salário das famílias de portadores da doença, levando muitas vezes ao descontinuo no uso dos medicamentos, com consequente piora do quadro. A fitoterapia tem sido muito usada no tratamento do diabetes, várias plantas medicinais usadas e conhecidas na medicina popular prometem melhora do quadro da doença, e entre elas a Pata de Vaca (*Bauhinia forficata*), planta originária da mata atlântica. Poucos são os trabalhos científicos para avaliar a real influência desta planta nos níveis glicêmicos ou outros marcadores nos pacientes diabéticos. Com o objetivo de avaliar de uma maneira mais acurada a real influência da *B. forficata* nos diabéticos, realizamos um estudo duplo cego randomizado, utilizando extrato de *B. forficata* em forma de comprimidos em um grupo de pacientes diabéticos tipo 2. Como objetivo principal avaliamos os níveis de hemoglobina glicada após 4 meses de tratamento e como objetivos secundários os níveis de glicemia, colesterol, triglicerídeos, função renal e marcadores de resistência insulínica, bem como marcadores de inflamação (IL-6 e PCR). Níveis de insulina, hemoglobina glicada, HDL e marcadores de inflamação apresentaram-se reduzidos 120 dias após início do tratamento nos pacientes que ingeriram diariamente as cápsulas de pata-de-vaca. Os demais parâmetros não foram alterados. O fato de o tratamento não ter alterado os níveis de glicemia não impede de confirmar a importância dessa planta no tratamento da diabetes, uma vez que reduziu parâmetros importantes, como a hemoglobina glicada, que é considerada o mais importante marcador de diagnóstico e também alvo para o tratamento em pacientes diabéticos. Ela foi capaz de reduzir também parâmetros inflamatórios como IL-6 e proteína C reativa. Provavelmente estes efeitos benéficos são devido a presença de flavonóides na composição de *B. forficata*. A literatura já tem descrito o efeito antioxidante e anti-inflamatório destes flavonoides em diversas doenças, sendo assim, podemos concluir que o extrato padronizado de *B. forficata* pode ser um importante alvo terapêutico adicional para o tratamento de diabetes tipo II.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes Mellitus; Flavonóides; *Bauhinia forficata*; Pata-de-Vaca.

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is currently one of the major public health problems and is characterized as a complex metabolic disorder resulting from both insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. Data from the International Diabetes Federation point to 415 million people with diabetes currently in the world, predicted to reach 615 million in 20 years. The emergence of new drugs with different action sites for the treatment of diabetes has provided new perspectives of life for patients. On the other hand, the costs of treatment have been increasingly high, with a high burden on the salaries of families of patients with the disease, often leading to discontinuation in the use of medicines with worsening of the condition. Phytotherapy has been widely used in the treatment of diabetes, several medicinal plants used and known in popular medicine promise to improve the disease, and among them the Cow's foot (*Bauhinia forficata*), a plant native to the Atlantic forest. There are few scientific papers and the methodology to evaluate the true influence of this plant on glycemic or other markers in diabetic patients is poor. In order to more accurately evaluate the true influence of *B. forficata* on diabetics, a double-blind randomized study using *B. forficata* extract as capsules in a group of type 2 diabetic patients at an outpatient clinic. As a main objective, glycated hemoglobin levels were evaluated after 4 months of treatment. Blood glucose, cholesterol, triglycerides, renal function and markers of insulin resistance as well as markers of inflammation (IL-6 and CRP) were secondary objectives. Levels of insulin, glycated hemoglobin, HDL and markers of inflammation were reduced 120 days after initiation of treatment in patients who ingested *B. forficata* capsules daily. The other parameters weren't altered. The fact that the treatment didn't alter glycemic levels, doesn't prevent the importance of this plant in the treatment of diabetes, since it has reduced important parameters such as glycated hemoglobin, which is considered the most important marker of diagnosis and also a target for treatment in diabetic patients. It also reduced inflammatory parameters such as IL-6 and c-reactive protein. Probably these beneficial effects are due to the presence of flavonoids in the composition of *B. forficata*. The literature has already described the antioxidants and anti-inflammatory effect of flavonoids in several diseases, so it can be concluded that the standardized extract of *B. forficata* may be an important additional therapeutic target for the treatment of type II diabetes.

**KEYWORDS:** Diabetes Mellitus; Flavonoids; *Bauhinia forficata*; Cow's foot.

## SUMÁRIO

|  |            |
|--|------------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>4</b>   |
| 1.1 DIABETES MELLITUS - ASPECTOS GERAIS .....  | 4          |
| 1.2 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS .....  | 6          |
| 1.3 DIABETES MELLITUS - TRATAMENTO .....   | 8          |
| 1.4 CUSTOS DO TRATAMENTO .....   | 9          |
| 1.5 FITOTERAPIA .....  | 9          |
| 1.6 FLAVONOIDES NO DM TIPO 2 .....   | 9          |
| 1.7 BAHUNIA FORFICATA E SUA COMPOSIÇÃO .....   | 13         |
| <b>2 OBJETIVO .....</b>  | <b>17</b>  |
| 2.1 OBJETIVO GERAL .....   | 17         |
| 2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....  | 17         |
| <b>3 MATERIAIS E METODOS .....</b>   | <b>18</b>  |
| 3.1 TIPO DE ESTUDO .....   | 18         |
| 3.2 PRINCÍPIOS ÉTICOS .....  | 18         |
| 3.3 CAPSULA DE B. FORFICATA .....  | 18         |
| 3.4 PACIENTES .....  | 19         |
| 3.4.1 Critérios de inclusão .....  | 19         |
| 3.4.2 Critérios de exclusão .....  | 19         |
| 3.4.3 Desenho do estudo .....  | 19         |
| 3.4.4 Análises bioquímicas .....   | 20         |
| 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 21         |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>  | <b>21</b>  |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>28</b>  |
| <b>6 CONCLUSÃO .....</b>   | <b>34</b>  |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>35</b>  |
| <b>ANEXOS .....</b>  | <b>550</b> |
| <b>ANEXO I - DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E CUMPRIMENTO DAS<br/>RESOLUÇÕES PELO INVESTIGADOR .....</b> | <b>51</b>  |
| <b>ANEXO II – MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA DO ESTUDO ...</b>                                    | <b>52</b>  |
| <b>ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE .</b>                                   | <b>53</b>  |
| <b>ANEXO IV - FICHA CADASTRAL .....</b>  | <b>56</b>  |
| <b>ANEXO V - PARECER DO COMITE DE ÉTICA .....</b>  | <b>56</b>  |



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 DIABETES *MELLITUS* - ASPECTOS GERAIS

A diabetes *mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos de etiologia múltipla caracterizados pela hiperglicemia, que é resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina. O estado hiperglicêmico crônico está associado a muitas complicações observadas nos pacientes diabéticos, como disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos (James et al., 2003; Brasil, 2006; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-207).

O envelhecimento da população e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis, como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade, são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência da diabetes em todo o mundo. Atualmente, caracterizada como uma epidemia mundial traduz-se em um grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo, pois é uma doença que apresenta alta morbi-mortalidade, com perda importante na qualidade de vida (Brasil, 2006).

Segundo estimativas da federação internacional de Diabetes (IDF), atualmente mais de 415 milhões de pessoas da população mundial tem diabetes, com expectativa de alcançar 642 milhões de pessoas em 2040. Na América do Sul são 29,6 milhões e espera-se 48,8 milhões em 2040. No Brasil, é estimado que atualmente exista cerca de seis milhões de portadores, devendo alcançar 12 milhões de pessoas em 2025 (Wild et al., 2004; Brasil, 2006; WHO, 2008; IDF, 2015).

A classificação da DM utilizada atualmente é aceita pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e pela OMS, foi proposta em 1997 pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (American Diabetes Association, 2011). A diabetes mellitus é classificada de acordo com a etiologia da doença e não mais pelo tipo de tratamento. Assim, os termos DM insulino-dependentes e DM não insulino-dependentes, devem ser evitados. Desta forma, a DM é classificada em quatro categorias, que são: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009; American Diabetes Association, 2011).

No DM tipo 1 que compreende 5-10% dos casos, observa-se uma destruição imunológica seletiva das células  $\beta$  pancreáticas (Wicker et al., 1986; Bendelac et al., 1988; Shimizu et al., 1993). Existe participação de linfócitos e células apresentadoras de antígenos que interagem na geração da resposta imunológica (Wong & Wen, 2001). A destruição

contínua das células  $\beta$  leva a progressiva perda da reserva secretória de insulina, culminando com a falta absoluta da mesma (Daneman, 2006). Os auto-anticorpos relacionados com as ilhotas podem ser detectados no sangue dos indivíduos predispostos vários anos antes das manifestações clínicas do DM tipo 1 (Sabbah et al., 1999). Além disso, existem fortes evidências demonstrando uma interação de fatores ambientais, vírus, fatores alimentares e estresse na fisiopatologia deste tipo de DM (Knip et al., 2005).

A DM tipo 2 abrange 90-95% dos casos. O DM tipo 2 trata-se de uma síndrome clínica com expressão fenotípica variável, sem etiologia específica, sendo considerada como uma doença de natureza poligênica mediada pelo ambiente e caracterizada pela disfunção endócrina bi-hormonal do pâncreas (Robertson et al., 2004). No paciente portador de DM tipo 2 há uma disfunção das células  $\alpha$  e  $\beta$  da ilhota pancreática, não ocorrendo a adequada liberação de insulina antes da sobrecarga de carboidratos, nem a supressão de glucagon, o que piora a hiperglicemia (Hunger et al., 1971). Além disso, observa-se uma piora progressiva do controle glicêmico com o passar dos anos, decorrente da perda das células  $\beta$  funcionantes (Monnier et al., 2006).

Pacientes diabéticos tipo II frequentemente apresentam um modelo complexo de anormalidades metabólicas e fisiológicas, incluindo hiperglicemia, hipertensão, obesidade e hiperinsulinemia. Em geral, o tratamento inicial do diabetes envolve mudanças no estilo de vida, especialmente relacionadas à dieta, exercício físico e controle de peso. Porém, quando o paciente com DM tipo 2 não responde às medidas não medicamentosas, é indicada a terapia com fármacos antidiabéticos, com o objetivo de controlar a glicemia e prevenir e/ou reduzir a severidade das complicações oriundas desta patologia (Koski, 2006; Fowler, 2007; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009).

O DM gestacional se refere a qualquer grau de intolerância a glicose que acontece durante a gestação, ocorre em 1 a 14% de todas as gestações. Preconiza-se que 4 a 6 semanas após o parto as pacientes sejam reavaliadas para reclassificá-las, visto que na maioria dos casos ocorre a reversão para normalidade (Kuhl, 1991; Kim et al., 2001).

Outros tipos específicos de diabetes são: defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzido por drogas, infecções e outras síndromes genéticas (Alberti & Zimemet, 1999; ADA, 2010).

## 1.2. FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO II.

A diabetes *mellitus* tipo II caracteriza-se por dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora da célula beta. A história evolutiva natural dessas alterações faz com que os defeitos metabólicos característicos do DM2 estejam presentes de 9 a 12 anos antes do diagnóstico da doença, que geralmente acontece quando a diminuição da função da célula beta fica em torno de 50%. Essa redução progressiva da função insulínica está associada à deterioração glicêmica e acontece independentemente da terapêutica utilizada (Diretrizes SBD 2005-2016).

A fisiopatologia da diabetes é um processo bastante complexo. DeFronzo (2009) tem proposto o modelo mais aceito para a fisiopatologia da diabetes, que consiste no chamado octeto de DeFronzo” (Figura 1). DeFronzo (2009) chama de quarteto desarmônico o conjunto de adipócitos, músculo, fígado e as células  $\beta$ , já que a disfunção deles apresentam um quadro ruim para o paciente diabético. Evidências importantes apresentam o metabolismo de adipócitos alterado no diabetes tipo 2 (DeFronzo, 1997; DeFronzo, 2004; Bays et al., 2004; 2008) destacando que as células adiposas são resistentes ao efeito da insulina, levando à elevação nas concentrações de ácidos graxos livres no plasma (Groop et al., 1989; Groop et al., 1991; Bonadonna et al., 1991; DeFronzo, 2004; Bays et al., 2004; 2008); além disso níveis aumentados de ácidos graxos livres cronicamente estimulam a gliconeogênese (Ferrannini et al., 1983), induzem resistência à insulina hepática/muscular (Thiebaud et al., 1982; Golay et al., 1988; Roden et al., 1996) e comprometem a secreção de insulina (Carpentier et al., 2000; Kashyap et al., 2003). Estas perturbações induzidas pelos ácidos graxos livres são referidas como lipotoxicidade. As células adiposas disfuncionais produzem quantidades excessivas de adipocitocinas indutoras de resistência à insulina, inflamatórias e provocadoras de aterosclerose e fracassam em secretar quantidades normais de adipocitocinas sensibilizadoras de insulina, como a adiponectina (Bays et al., 2004; 2008). E por fim, células adiposas aumentadas são resistentes à insulina e diminuem a capacidade de armazenar gordura (Bray et al., 1977). Quando a capacidade de armazenamento dos adipócitos é excedida, o lipídio "transborda" para células musculares, hepáticas e  $\beta$ , causando resistência à insulina muscular/hepática e a secreção de insulina é prejudicada (Bays et al., 2004; 2008).

Vimos que os adipócitos fazem parte do quarteto desarmônico, assim chamado por DeFronzo, já os tecidos gastrointestinais estão incluídos como o quinto membro do quinteto quintessencial. A ingestão de glicose induz uma resposta de insulina muito maior do que uma

infusão intravenosa de glicose que imita o perfil de concentração de glicose plasmática observado com a glicose oral (Drucker, 2006; Drucker et al., 2006; Meier et al., 2006).

O sexto membro, que estabelece o sexteto setáceo, é a célula  $\alpha$  pancreática. Muitos grupos, desde a década de 1970, demonstraram que a concentração plasmática basal de glucagon está elevada em diabéticos tipo 2 (Consoli et al., 1990; Matsuda et al., 2002). A contribuição importante dos níveis elevados de glucagon no plasma em jejum para o aumento da taxa basal de HGP em indivíduos diabéticos tipo 2 foi fornecida por Baron et al. (Baron et al., 1987). O próximo e mais recente membro, implicado na patogênese do diabetes tipo 2, é o rim que, juntamente com o músculo, fígado, célula  $\alpha$ , célula  $\beta$ , adipócito e intestino, forma o septeto septicida.

O último e talvez mais importante membro a ser implicado na patogênese do diabetes tipo 2 é o cérebro, que, junto com os demais, formando o octeto de DeFronzo. É bem descrito que a atual epidemia de diabetes está sendo impulsionada pela epidemia de obesidade (Attie et al., 2003; Hedley et al., 2004). Porte e colegas (Schwartz et al., 2000; Bruning et al., 2000; Plum et al., 2006; Porte, 2006) foram os primeiros a demonstrar que, em ratos, a insulina é um poderoso inibidor de apetite. Indivíduos obesos, diabéticos e não diabéticos, são caracterizados por resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. No entanto, a ingestão de alimentos é aumentada em indivíduos obesos, apesar da presença de hiperinsulinemia, e pode-se postular que a resistência à insulina nos tecidos periféricos também se estende ao cérebro.

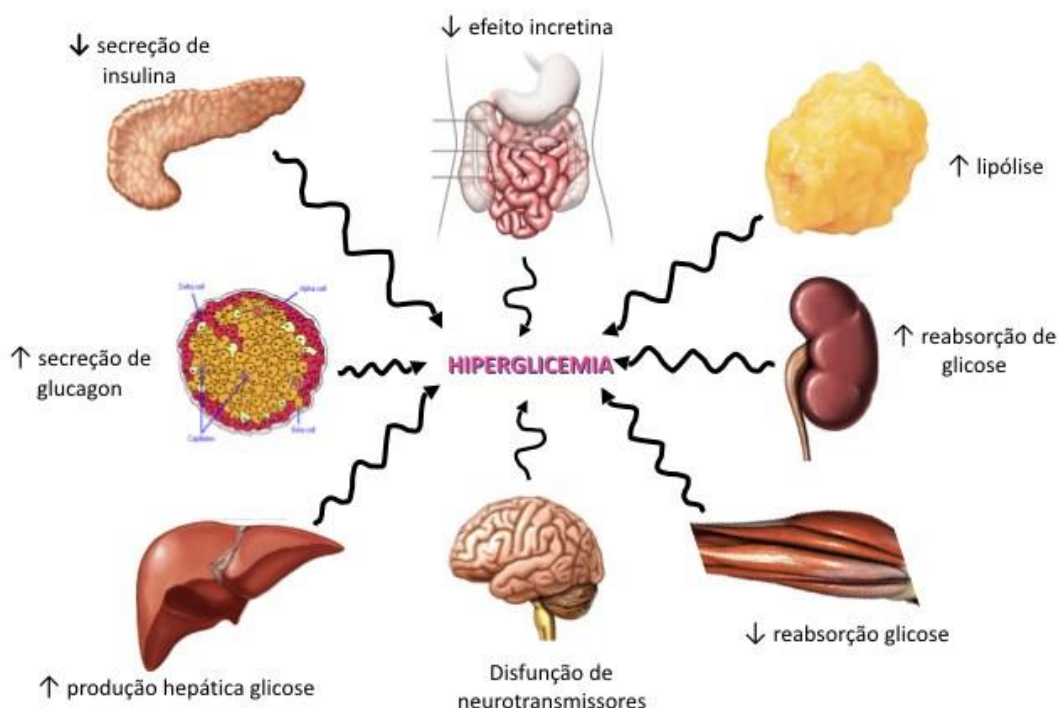


Figura 1: Octeto de DeFronzo. DeFronzo RA. Os oito órgãos implicados na fisiopatologia do Diabetes tipo 2. Traduzido de: DeFronzo., 2009.

### 1.3 DIABETES MELLITUS – TRATAMENTO

A escolha do tratamento, monoterapia ou associação entre medicamentos, segue critérios que devem ser avaliados, tais como o peso e idade do paciente, os valores das glicemias de jejum e pós-prandial, valores da hemoglobina glicada ( $HbA_{1c}$ ), presença de complicações, outros distúrbios metabólicos e doenças associadas, assim como possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contra-indicações (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016).

Antidiabéticos orais são substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum  $< 100$  mg/d e pós-prandial  $< 140$  mg/d). (Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar, 2004). Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos eram inicialmente separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que

diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). A esses antidiabéticos foram adicionadas outras duas classes de substâncias; a ação da primeira tem como base o efeito das incretinas. O efeito incretínico é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*gastric inhibitory polypeptide*), considerados peptídios insulíntrópicos dependentes de glicose. Assim, são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Por outro lado, controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução na glicemia verificada após ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada por via venosa em pessoas não diabéticas. Pertencem a essa família medicamentos com ação parecida com a do GLP-1 mimético [exenatida] e análogos [liraglutida e lixisenatida] e, ainda, os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (gliptinas). O bloqueio da enzima DPP-4 reduz a degradação do GLP-1, aumentando assim a sua vida média, com promoção das principais ações, tais como liberação de insulina, redução na velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon. (Leiter et al., 2015).

A segunda classe de substância lançada recentemente compreende os inibidores do contra transporte sódio/glicose 2 nos túbulos proximais dos rins. Essa nova classe de fármacos reduz a glicemia via inibição da recaptção de glicose nos rins, promovendo glicosúria. Dessa maneira, pode controlar a glicemia independente da secreção e ação da insulina, com consequente menor risco de hipoglicemia, podendo favorecer a perda de peso. Essa classe é conhecida como inibidor de SGLT2 (Herman et al., 2007; Diabetes Care, 2015).

Com finalidade prática, os antidiabéticos são agora classificados em quatro categorias: 1) Agentes que aumentam a secreção de insulina; 2) Agentes que não aumentam a secreção de insulina; 3) Agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon; 4) Agentes que promovem glicosúria.

#### 1.4 CUSTOS DO TRATAMENTO

Segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 1998 (PNAD 1998), cerca de 10% da renda familiar é alocada em gastos com saúde. Para os grupos de renda mais baixa, o principal componente de gasto familiar com saúde são os medicamentos. Em geral, esse gasto oscila em torno de 50% e 75% dos gastos totais com saúde para os três primeiros decis e corresponde a cerca de 4% a 9% da renda familiar. À medida que a renda

familiar aumenta, a fração gasta em medicamentos decresce, chegando a aproximadamente, 1,5% da renda para os 10% mais ricos. Em outro estudo em que os autores utilizaram dados da PNAD, de 1998, e da Pesquisa de Orçamentos Familiares, de 1995-96 (POF 1995-96), foi relatado que cerca de 9% dos gastos totais das famílias brasileiras são destinados à saúde e destes 37% são de despesas com medicamentos (Zacollo, 2009).

Um dos aspectos que ocasionam o alto custo dos medicamentos para o tratamento de patologias crônicas no país está relacionado ao fato de que a pesquisa e desenvolvimento que conduz a terapias inovadoras estão basicamente concentrados em economias avançadas. A grande parte do esforço da inovação da indústria farmacêutica internacional está localizada nos Estados Unidos que, junto ao Canadá, atinge 48% do total das despesas em P&D, seguidos da União Européia (28%) e do Japão (11%). Dessa forma, a dependência tecnológica produtiva, e consequentemente econômica, com relação aos insumos e produtos estratégicos para a saúde - vacinas, fármacos e medicamentos, reagentes e kits para diagnóstico, equipamentos e material médico e hemoderivados - tem se acentuado de forma crítica na última década (Mathieu, 2005).

## 1.5 FITOTERAPIA

Considerando que o custo dos medicamentos é um problema global, especialmente em países com má distribuição de renda, no final da década de 70, a OMS criou o Programa de Medicina Tradicional, objetivando a formulação de políticas na área. Desde então, em vários comunicados e resoluções, a OMS expressa o seu compromisso em incentivar os Estados-membros a formular e implementar políticas públicas para uso racional e integrado da MT/MCA nos sistemas nacionais de atenção à saúde bem como para o desenvolvimento de estudos científicos para melhor conhecimento de sua segurança, eficácia e qualidade (Brasil, 2006).

Nesse contexto, a biodiversidade brasileira, proporciona inúmeras oportunidades para a inovação, caracterizando-se com o um diferencial competitivo do Brasil. Dessa forma, a exploração desses recursos naturais é uma estratégia válida para o desenvolvimento de medicamentos inovadores especialmente se considerarmos que produtos naturais de plantas forneceram a base para o desenvolvimento da farmacoterapia moderna e de diversos novos fármacos introduzidos na terapêutica nos últimos anos (Newmann & Cragg 2000; 2007; 2013).

A Fitoterapia é uma "terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal". Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças. Atualmente, existem programas estaduais e municipais de Fitoterapia, desde aqueles com memento terapêutico e regulamentação específica para o serviço, implementados há mais de 10 anos, até aqueles com início recente ou com pretensão de implantação. Em levantamento realizado pelo Ministério da Saúde no ano de 2004, em todos os municípios brasileiros, verificou-se que a Fitoterapia está presente em 116 municípios, contemplando 22 unidades federadas (Brasil, 2006). Contudo, essas iniciativas são realizadas sem o desenvolvimento farmacotécnico necessário e com carências sob o ponto de vista da qualidade do produto dispensado, o que dificulta, inclusive, o acompanhamento clínico dos pacientes, impedindo, dessa forma, obter informações com elevado grau de confiabilidade sobre a segurança e a eficácia dessas preparações medicinais.

O desenvolvimento de um medicamento fitoterápico depende da qualidade da matéria-prima vegetal e das alterações provenientes no seu beneficiamento e processo extrativo, etapas de grande influência na composição química das preparações extrativas. Estes parâmetros são determinantes na qualidade e na reprodutibilidade dos produtos intermediários e final. Portanto, a etapa de padronização do extrato é de fundamental importância na perspectiva de utilizá-lo como matéria-prima para preparações fitoterápicas derivadas. A seguir, a decisão sobre o tipo de forma farmacêutica onde este extrato será incluído envolve a avaliação de sistemas que possibilitem o maior aproveitamento do potencial terapêutico do mesmo. Em se tratando de administração rotineira, como é o caso de agentes hipoglicemiantes, a via oral representa uma estratégia adequada para liberação de substâncias ativas (Chen, 1998), evitando os inconvenientes e possíveis consequências indesejáveis após aplicações invasivas (Aulton, 2005; Ansel, 2007).

## 1.6 FLAVONOIDES NO DIABETES *MELLITUS* TIPO II

Os flavonoides constituem uma importante classe de polifenóis de ocorrência natural frequentemente encontrados em várias plantas, frutas e vegetais. Os flavonóides constituem a classe de polifenóis mais abundante na dieta humana, e são divididos em sub-classes de acordo com o grau de oxidação do oxigênio heterocíclico em: flavonas, flavonóis, isoflavonas, antocianinas, flavanóis, proantocianidinas e flavononas. Os estilbenos e as lignanas são mais escassos na alimentação, sendo encontrados em apenas alguns alimentos



específicos; o principal componente dos estilbenos é o resveratrol, que tem sido amplamente estudado por apresentar propriedades anticarcinogênicas (Scalbert, 2000). Os flavonóides consumidos a partir da dieta são absorvidos através do estômago e intestino. São metabolizados principalmente no fígado, sendo a mucosa intestinal, tubulos renais, pulmões, pele e placenta sítios secundários de metabolização (Ong & Khoo, 2000).

Os polifenóis além de possuírem atividade antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos, apresentam outras múltiplas atividades no organismo humano, estudos *in vivo* demonstraram atividades anti-inflamatórias, quimioprotetivas e neuroprotetivas (Hanhineva, et al, 2010) e sua interação com a biodisponibilidade de macromoléculas, como os carboidratos (Le Bourvellec & Renard, 2012). A biodisponibilidade de um nutriente é definida como sendo a fração do nutriente ingerido, por meio de alimentos, que está disponível no intestino para a absorção e utilização em processos metabólicos, assim como seu estoque nos tecidos (Jackson, 1997).

Dentre as classes de polifenóis, os flavonoides têm sido amplamente estudados por apresentar efeitos na biodisponibilidade dos carboidratos e no controle da homeostase glicêmica (Cazarolli, et al., 2008). Os flavonoides atuam na inibição da  $\alpha$ -glicosidase, enzima chave que cliva as ligações  $\alpha$ -1,4, degradando amidos e dissacarídeos em glicose, atuando no último passo do processo da digestão de carboidratos na borda em escova das membranas do intestino. Outra enzima inibida pelos flavonoides é a  $\alpha$ -amilase, o que limita a digestibilidade do amido e contribui para uma melhora na homeostase da glicose pós-prandial. Além de limitar a digestão dos carboidratos, os flavonoides também parecem inibir o transportador de glicose dependente de  $\text{Na}^2+$  (SGLT-1) no intestino, (Williamson, 2013). Desta forma, os flavonoides afetam a biodisponibilidade de carboidratos, reduzindo sua absorção intestinal e consequentemente a resposta glicêmica pós-prandial, exercendo efeito hipoglicemiante (Cazarolli, et al., 2008).

Recentemente, as aplicações terapêuticas dos flavonóides no tratamento e prevenção de doenças em humanos são demonstradas em vários estudos. Entre as aplicações médicas melhor documentadas dos flavonóides estão o uso no tratamento e prevenção de alergias, asma, doenças inflamatórias e diabetes. Apresentam ainda propriedades antioxidantes, hepatoprotetoras, anti-trombóticas e antivirais (Ong & Khoo, 2000; Simões et al., 2001; Vessal et al., 2003).

Vários polifenóis naturais demonstram efeitos antidiabéticos e investigações do mecanismo de ação estão em desenvolvimento. Exemplos de flavonóides com ação anti-hiperglicêmica comprovados são: a (-)-epicatequina, que protege as ilhotas de Langerhans e

promove a regeneração das células  $\beta$  nas ilhotas, estimula a liberação de insulina e normaliza os níveis de glicose sanguínea; a silimarina, com propriedades antioxidantes, atua protegendo as células  $\beta$  de danos oxidativos; a luteolina e o respectivo glicosídeo, que através da capacidade antioxidante e de sequestro de radicais livres contribui para a regeneração das células  $\beta$ ; a quercetina atua normalizando os níveis de glicose plasmática, aumentando o conteúdo de glicogênio hepático, induzindo as enzimas glicoquinase e hexoquinase hepáticas e reduzindo as concentrações de colesterol e LDL no soro. Também atua na regeneração das ilhotas pancreáticas, aumentando o número de ilhotas funcionais e a liberação de insulina (Zarzuelo et al., 1996; Soto et al., 1998; Vessal et al., 2003). Ainda, a miricetina, com atividades antiinflamatória, anticarcinogênica, antiviral e antidiabética. Exerce a função hipoglicemiante mimetizando as ações da insulina, regulando os níveis glicêmicos e influencia no metabolismo e estoque de glicogênio hepático (Ong & Khoo, 1996, 2000).

### 1.7 *BAUHINIA FORFICATA* Link E SUA COMPOSIÇÃO

Marles e Farnsworth (1995) listaram 1200 espécies de plantas que foram usadas para tratar diabetes em todo o mundo. Essas plantas pertencem principalmente as famílias Fabaceae, Asteraceae e Lamiaceae. No Brasil, o uso de plantas como antidiabéticos é muito comum (Volpato et al., 2002; Barbosa-Filho et al., 2005; Borges et al., 2008). Em virtude do extenso uso popular, vários estudos vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de comprovar as propriedades farmacológicas da espécie, particularmente das folhas, visando torná-las aptas, do ponto de vista terapêutico, como uma nova opção terapêutica para tratamento de diabetes.

Entre as plantas mais utilizadas na medicina popular para tratamento do diabetes estão as espécies pertencentes ao gênero *Bauhinia* e subfamília Fabaceae (Silva et al., 2012), popularmente conhecidas no Brasil como “pata-de-vaca” devido ao aspecto característico bilobado de suas folhas (Figura 2), consiste em uma espécie nativa da América do Sul, distribuindo-se pela Argentina, Paraguai, Uruguai, Bolívia e Brasil; sendo que no Brasil, encontra-se principalmente nas regiões do Rio de Janeiro até o Rio Grande do Sul (Pizzolatti et al., 2003; Vaz & Tozzi, 2005; Lusa & Bona, 2009).

*Bauhinia forficata* é a espécie que apresenta maior número de estudos quanto à atividade hipoglicemiante *in vivo*, e é muito usada na forma de chás e outras preparações fitoterápicas (Silva & Cechinel Filho, 2002). Os primeiros relatos acerca da atividade antidiabética de *B. forficata* foram demonstrados por Juliane (1929; 1931), através de ensaios

realizados com pacientes diabéticos (Lima, 2009). Desde então, os extratos aquosos de suas folhas, assim como de raízes e caules, têm sido amplamente utilizados ao longo do tempo no tratamento de diabetes em diversos países, incluindo o Brasil (Silva et al., 2012b) e devido a este fato, incluída na Lista de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS.

Assim, é considerada uma espécie com potencial para avançar nas etapas da cadeia produtiva e para gerar produtos de interesse ao SUS. Apesar do vasto uso de *B. forficata* pela população, não há produtos com registro válido na ANVISA, embora preparações empregando essa espécie sejam amplamente comercializadas no Brasil sob as mais diversas formas farmacêuticas– chá, tintura, extrato, capsula, sempre com alegada atividade antidiabética (Oficina de Ervas, 2017).



Figura 2: Folha de *B. forficata*; disponível em: celeiroprodutosnaturais. Acessado em 03/2018.

Trojan-Rodrigues et al. (2012) em uma análise de estudos etnobotânicos, destacaram que *B. forficata* está entre as plantas mencionadas popularmente para tratar diabetes mellitus no Estado do Rio Grande do Sul. Além disso, essa espécie destaca-se entre as plantas medicinais amplamente comercializadas no Brasil (Franco et al., 2011).

Extratos de pata-de-vaca (*B. forficata*) têm sido explorados tanto em relação a sua composição química como em relação ao seu potencial farmacológico. Sob o ponto de vista químico, uma ampla gama de compostos foram isoladas e identificadas, incluindo como principais componentes das folhas desta espécie lactonas, flavonóides *O*-glicosilados derivados do canferol e da quercetina, terpenoides, glicolipideos, taninos e quininas (Mendes et al., 2006; Ferreres et al., 2012). A canferitrina é preconizada como o marcador indicado para o controle de qualidade de preparações farmacêuticas de *B. forficata*, inclusive com

metodologias validadas já escritas (Silva et al., 2000; Tzeng et al., 2009; Yamasaki et al., 2010). Em relação às propriedades farmacológicas para esta espécie estudos pré-clínicos confirmaram o efeito hipoglicemiante e antidiabético do extrato hidroalcoólico das folhas de *B. forficata* (Da Cunha et al., 2010).

Os dados existentes na literatura permitem observar que existem controvérsias quanto aos resultados obtidos, porém estes podem ser devidos a vários aspectos tais como: tipos de solo, clima, condições em que foram feito o cultivo e o armazenamento da planta e variações sazonais. Ainda devem ser levadas em consideração as diferentes formas, frações e vias de administração utilizadas nos ensaios (Silva et al., 2002; Da Silva et al., 2002; De Sousa et al., 2004).

A busca pela comprovação da alegada atividade antidiabética de *B. forficata* em nível clínico foi realizada somente em dois estudos, ambos com poucos pacientes, qualidade metodológica superficial e utilizando o chá como forma farmacêutica, fato que permite questionar a validade dos dados, considerando os riscos de não reprodutibilidade de dose ingerida pelos pacientes durante o estudo. Os resultados obtidos foram controversos, sendo que o estudo mais recente (conduzido com 20 pacientes divididos em dois grupos) encontrou que o grupo tratado apresentou diminuição significativa no perfil glicêmico ( $t = 3.0449$ ,  $p = 0,0139$ ) em relação ao grupo controle ( $t = -0.8511$ ,  $p = 0,4167$ ) (Moraes et al., 2010). O outro estudo realizado, possuía 34 pacientes divididos em dois grupos (chá de pata-de-vaca *B. forficata*, grupo tratado, e chá de sapé *Imperata brasiliensis*, grupo placebo) em desenho crossover por oito semanas não foram detectadas diferenças significativas na glicose ou hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) e também nenhum efeito adverso foi relatado (Russo et al., 1990; Yeh et al., 2003).

Quanto a segurança de uso de *B. forficata*, foram encontrados estudos pré-clínicos que revelaram ausência de toxicidade em ratas prenhas que consumiram o chá de pata-de-vaca não alterando o desfecho reprodutivo e o desenvolvimento fetal e placentar (Damasceno et al., 2004; Volpato et al., 2008). Em outro estudo, após um mês de administração do chá em ratos os marcadores de toxicidade não foram alterados (Pepato et al., 2004).

Adicionalmente, no caso de extratos de *B. forficata*, o seu perfil cromatográfico já foi validado (Pinheiro et al., 2006), assim como já foram desenvolvidos pelo mesmo grupo estudos preliminares visando o estabelecimento da forma farmacêutica intermediária a ser utilizada no presente projeto (Da Cunha et al., 2010).

Dessa forma, a realização de estudos clínicos com um maior número de pacientes e empregando uma forma farmacêutica que assegure a ingestão da dose prescrita é atual e

relevante. Dada a complexidade desta doença metabólica e percebendo o alto uso empírico de *B. forficata* para fins terapêuticos pela população e também ao alto interesse em pesquisa com essa planta, torna-se relevante estudar a eficácia do extrato de *B. forficata* em pacientes com DM tipo 2.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a eficácia do extrato padronizado de *B. forficata* Link para pacientes portadores de diabetes tipo II

#### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar níveis de glicose, resistência insulínica e hemoglobina glicada nos pacientes antes, 30, 60, 90 e 120 dias após o uso de extrato de *Bauhinia forficata* Link;
- Avaliar níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos em pacientes antes, 30, 60, 90 e 120 dias após o uso de extrato de *Bahuinia forficata* Link.
- Avaliar níveis de ureia, creatinina e microalbuminúria em pacientes antes, 30, 60, 90 e 120 dias após o uso de extrato de *Bahuinia forficata* Link.
- Avaliar níveis de marcadores inflamatórios IL-6, IL-10 e proteína C-Reativa em pacientes antes e 120 dias após o uso de extrato de *Bahuinia forficata* Link.

### 3 MATERIAIS E METODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Um estudo de fase II, com grupos paralelos, randomizado, controlado por placebo foi realizado para avaliar a efetividade do extrato padronizado de *B. forficata* em pacientes diabéticos. O estudo foi conduzido de acordo com o protocolo original que foi registrado no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02760017).

#### 3.2 PRINCIPIOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de pesquisa com humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinenese (UNESC) sob protocolo 770.987 (ANEXO V). Foi obtido um consentimento informado do próprio paciente ou do responsável direto quando o paciente não apresentou condições clínicas para decidir (Anexo II). O estudo foi conduzido de acordo com protocolo, boa prática clínica, princípios éticos com origem na Declaração de Helsinki, e resolução 466/12. O investigador teve por obrigação garantir que o estudo fosse conduzido de acordo com as determinações estabelecidas nas orientações de boa prática clínica e com as leis e costumes locais prevalentes. O investigador ou seu representante explicou a natureza do estudo ao indivíduo e respondeu a todas as perguntas relativas a este estudo. Antes de serem realizados procedimentos de triagem relacionados ao estudo no indivíduo, a declaração de consentimento livre e esclarecido foi assinada e datada pelo indivíduo e pela pessoa que aplicou o consentimento. Uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido foi fornecida ao indivíduo e o original foi guardado em posse dos pesquisadores. Também foi feita uma anotação nos documentos fonte datados do indivíduo para confirmar que o consentimento livre e esclarecido foi obtido antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo e que o indivíduo recebeu uma cópia assinada.

#### 3.3 CÁPSULA DE *B. forficata*

O material vegetal utilizado neste estudo (folhas de *B. forficata*) foi obtido em parceria com o laboratório fitoterápico da empresa Klabin do Paraná Produtos Florestais LTDA, em Telêmaco Borba, Paraná. A matéria-prima vegetal foi caracterizada por métodos

farmacognósticos (Silva et al., 2000), de forma a garantir a qualidade, a uniformidade e a estabilidade do material. Todas as cápsulas foram padronizadas a fim de conter 300 mg de granulado (100 mg extrato seco). Cápsulas de gelatina dura foram utilizadas neste estudo.

### 3.4 PACIENTES

#### 3.4.1. Critérios de inclusão

Um estudo de fase II, com grupos paralelos, randomizado, controlado por placebo foi realizado a fim de avaliar a efetividade do extrato padronizado de *B. forficata* em pacientes diabéticos. Pacientes entre 18 e 75 anos com o diagnóstico de diabetes melitus tipo 2 conforme definido pelos critérios da Organização Mundial da Saúde foram elegíveis para participar se ainda satisfizessem pelo menos um dos seguintes critérios: 1) serem virgem de tratamento com antidiabético oral, apresentassem hemoglobina glicada entre 6% a 14% e serem elegíveis para tratamento com antidiabético oral como monoterapia, 2) já em uso de antidiabético oral por mais de 3 meses e apresentar hemoglobina glicada entre 6%-14%.

#### 3.4.2. Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão foram considerados pacientes com diabetes melitus tipo 1, história de câncer ou gravidez ou lactação, doenças graves apresentando prognóstico a curto prazo limitado (p.ex. DPOC fase terminal, insuficiência cardíaca fase terminal), cirróticos Child B ou C, pacientes com insuficiência renal crônica dialíticos. O recrutamento dos indivíduos foi feito no ambulatório das clínicas da UNESC, abrangendo pacientes de Criciúma e Içara. Os pesquisadores não influenciaram na decisão do médico responsável pelo tratamento do paciente em alterar e/ou inserir novo medicamento anti-diabético tradicional, e estas alterações foram feitas com base nas diretrizes de tratamento do diabetes emitidas pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia.

#### 3.4.3. Desenho do estudo

Os participantes foram randomizados para 1 dos 2 grupos: tratamento ativo nas doses de 100 mg de extrato seco ou placebo, tomados em duas doses diárias por 04 meses através de



tabela de números aleatórios gerada e mantida sob a guarda do laboratório de farmacognosia da UFSC. As doses foram selecionadas com base nos estudos que utilizam chá de *B. forficata* obtidos por infusão. Placebo teve a mesma forma, sabor e cheiro que cápsulas de *B. Forficata*.

A randomização foi feita com proporção de 1:1. O número de pacientes foi calculado de pelo menos 36 em cada grupo tendo como base determinar um efeito do tratamento em relação ao placebo de redução do desfecho primário (níveis de hemoglobina glicada) de pelo menos 10% com variabilidade de 15% neste efeito, para alfa de 0,05 e poder de 80.

Os pacientes foram convidados a realizar visitas mensais ao consultório médico (4 ao total – 30, 60, 90 e 120 dias após início) para determinação da segurança e a cada visita foi coletado sangue para determinar a efetividade do tratamento pela análise de hemoglobina glicada (como desfecho primário), glicose de jejum, perfil lipídico, níveis de insulina, proteína C-Reativa e interleucina-6 utilizando métodos padrões para cada medida em laboratório de referência. Medidas basais destes parâmetros foram coletadas na consulta de randomização, além de histórico clínico completo em questionário padronizado (ANEXO IV).

#### **3.4.4. Análises bioquímicas**

Hemoglobina glicada, glicose de jejum, perfil lipídico, níveis de insulina, proteína C-Reativa e interleucina-6 foram analisadas antes, 30, 60, 90 e 120 dias após início do tratamento.

O índice HOMA (do inglês: *Homeostatic model assessment*) é feito com base nas dosagens de insulina e glicose em jejum e é um indicativo de resistência a insulina. O índice HOMA foi calculado usando a formula  $HOMA-IR = [glicose\ em\ jejum(nmol/L) \times insulina\ em\ jejum(\mu U/mL)/22.5]$  (Matthews et al., 1985).

O perfil lipídico foi analisado antes, 30, 60, 90 e 120 dias após início do tratamento, com base nas dosagens de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos, todas as análises por método enzimático/colorimétrico (Bergmeyer, 1974).

Para a dosagem do colesterol total, utilizou-se o método enzimático colorimétrico, no qual o éster do colesterol, na presença de colesterol-esterase, colesterol-oxidase e peroxidase, dá origem a um derivado quinonímico de cor vermelha, cuja intensidade é diretamente proporcional à concentração de colesterol. A dosagem do HDL-colesterol foi feita pelo método enzimático colorimétrico, após precipitação das lipoproteínas de baixa densidade com poliânions, cloreto de magnésio, enzimas modificadas de polietilenoglicol, sulfato de  $\mu$ -ciclodextrina e sulfato de dextran. Os triglicerídeos foram medidos fotometricamente, após

reação enzimática, semelhante à usada para o colesterol, que dá origem a um derivado quinonímico de cor vermelha, diretamente proporcional à concentração de triglicérides. LDL-colesterol foi calculado pela fórmula  $[(\text{colesterol} - \text{HDLcolesterol}) - (\text{triglicerídeos}/5)]$ .

Hemoglobina glicada HBA1C foi mensurada por HPLC (*High performance Liquid Chromatography*). Níveis de insulina foram medidos por quimioluminescência. A glicose em jejum foi quantificada pelo método enzimático/colorimétrico.

Ureia, creatinina e microalbuminúria foram analisados em pacientes antes, 30, 60, 90 e 120 dias após início do tratamento. Ureia foi mensurada por método cinético (UV); Creatinina por método enzimático/colorimétrico, que emprega enzimas degradantes da creatinina (Gray et al., 1995). Microalbuminúria foi detectada pelo método de turbidimetria (Comper et al., 2004).

Proteína C-Reativa, interleucina-6 e interleucina-10 foram determinadas pela técnica de ELISA.

### 3.5 ANALISE ESTATÍSTICA

Dados foram apresentados como média e desvio padrão. Teste T de *Student* foi realizado para verificar diferença entre grupos e tempos estudados. Um  $p < 0,05$  foi estabelecido como significativo. Dados foram processados no software SPSS versão 21 e gráficos produzidos no GraphPad Prism versão 7.

## 4. RESULTADOS

Um total de 92 pacientes foram randomizados de abril de 2016 até agosto de 2017. O seguimento foi perdido em 12 pacientes (oito no grupo placebo e 4 no grupo tratamento). Apesar da randomização existem algumas diferenças entre os grupos como demonstrado na Tabela 1. A equipe de pesquisa não relatou eventos adversos associados ao tratamento.

Em relação a dados demográficos, glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HBA1C), HDL, triglicerídeos, ureia, IL-6 e proteína C-Reativa ambos grupos apresentaram similaridade antes de iniciar o tratamento. Já os níveis de creatinina, índice HOMA, LDL e colesterol total apresentaram diferença significativa. Dados apresentados como média e desvio padrão, considerando  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos pacientes.

| Características                 | Placebo (n=35) | Pata-de-vaca (n=45) |
|---------------------------------|----------------|---------------------|
| <b>Idade (anos)</b>             | 58±12          | 65±8                |
| <b>Homens (%)</b>               | 9 (25,7%)      | 14 (31,1%)          |
| <b>Diabetes Mellitus (anos)</b> | 10±14          | 6±5                 |
| <b>Glicemia jejum</b>           | 165±119        | 158±132             |
| <b>Insulina</b>                 | 14,7±21,3      | 8,3±8,2             |
| <b>Índice HOMA</b>              | 7,5±10,69      | 3,34±4,13 *         |
| <b>HbA1C</b>                    | 9,1±2,98       | 8,5±2,2             |
| <b>Colesterol Total</b>         | 179±35,25      | 200±68 *            |
| <b>HDL</b>                      | 53±15,25       | 50±16               |
| <b>LDL</b>                      | 89,5±44        | 114±42,6 *          |
| <b>Triglicerídeos</b>           | 164,5±84       | 140±88              |
| <b>Creatinina</b>               | 0,88±0,29      | 0,75±0,30 *         |
| <b>Urea</b>                     | 37,5±15        | 31±14               |
| <b>Microalbuminúria</b>         | 20,5±39        | 13±31               |
| <b>IL-6</b>                     | 34±55          | 32±20               |
| <b>PCR</b>                      | 0,31±0,17      | 0,31±0,17           |
| <b>IL-10</b>                    | 0,035±0,01     | 0,034±0,017         |

HOMA = do inglês: *Homeostasis Model Assessment*

HbA1C= Hemoglobina glicada

HDL = do inglês: *High Density Lipoproteins*

LDL= do inglês: *Low Density Lipoproteins*

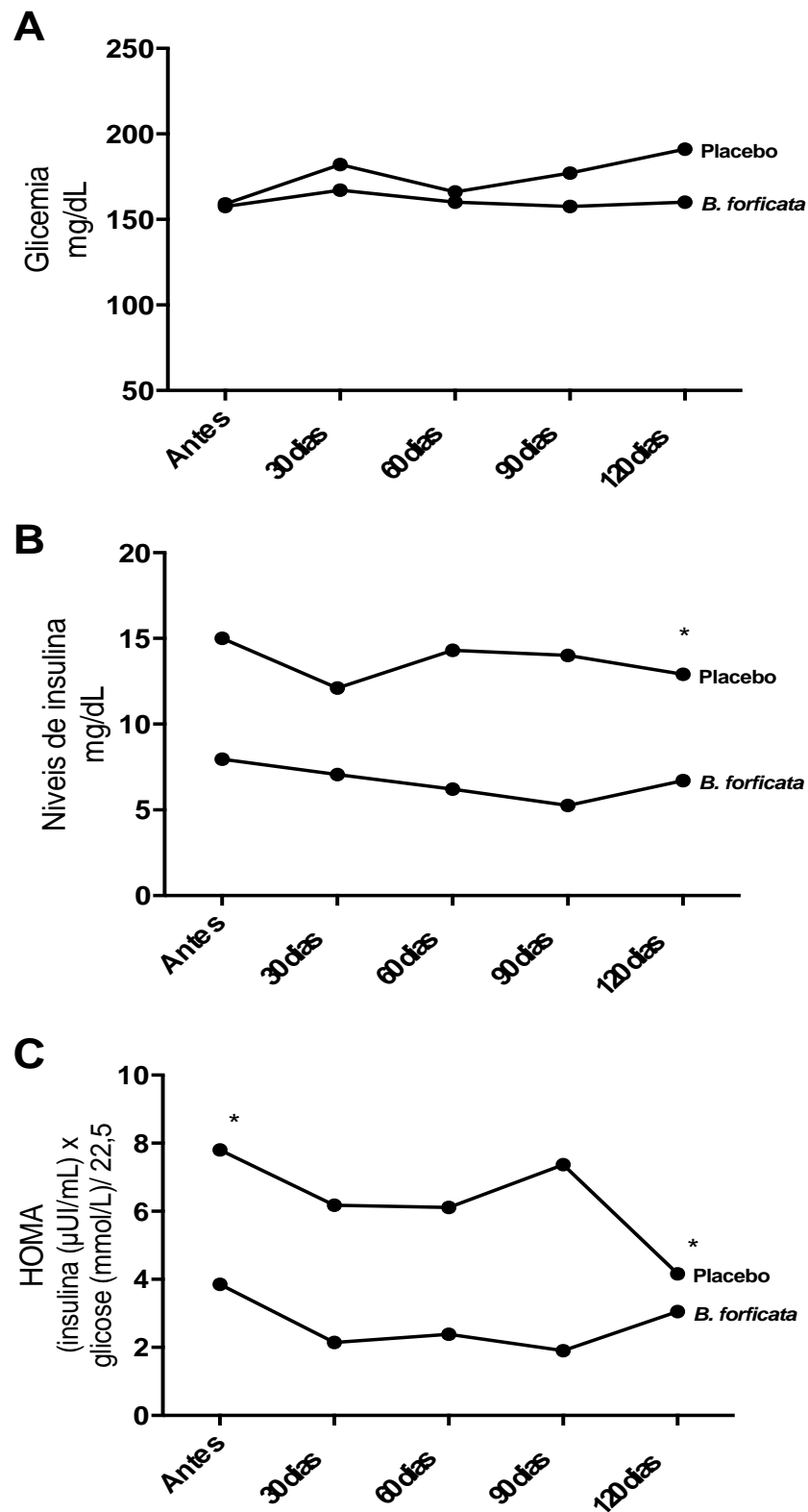
IL-6= Interleucina-6

IL-10= Interleucina-10

PCR= Proteína C-Reativa

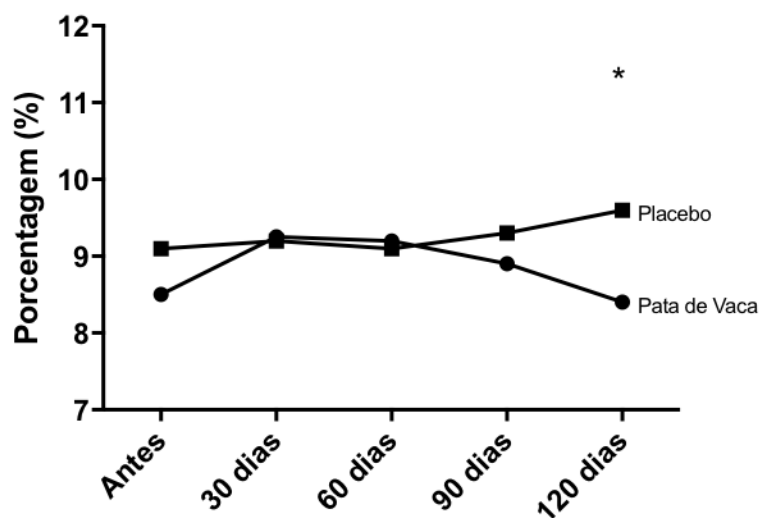
\* estatisticamente diferente em relação ao grupo placebo

Os níveis de glicemia de jejum não apresentaram diferença significativa entre os grupos em nenhum tempo estudado. Níveis de insulina mostraram uma redução significativa no grupo pata-de-vaca, 120 dias após início do tratamento e houve diferença no índice HOMA, antes e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca (Figura 3).



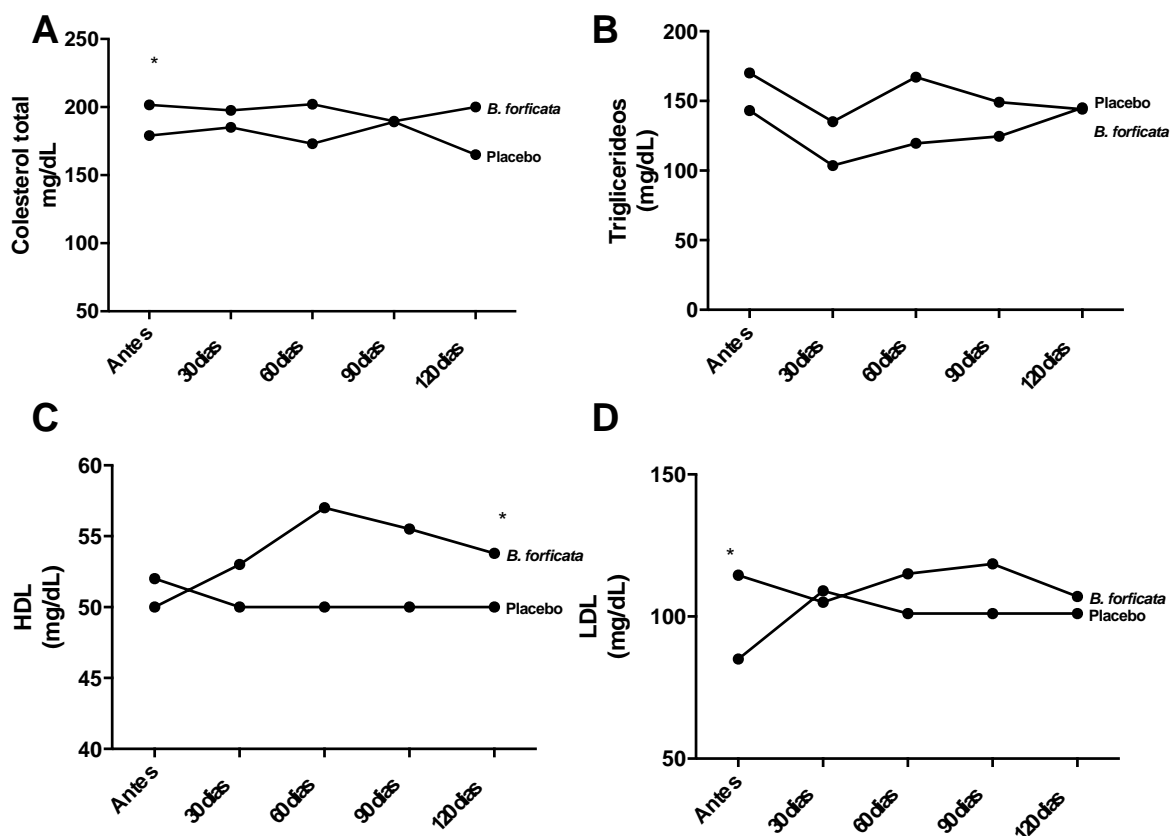
**Figura 3:** Glicemia de jejum (A), insulina (B) e índice HOMA (C) basal, 30, 60, 90 e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca. Dados são apresentados como média e desvio padrão. 80 pacientes incluídos (n=35 placebo e 45 pata-de-vaca). \* Diferença significativa quando comparado ao grupo placebo no mesmo tempo, considerando um  $p < 0,05$ .

HbA1C mostrou-se diminuída no grupo tratado com pata-de-vaca 120 dias após tratamento conforme mostrado na figura 4.



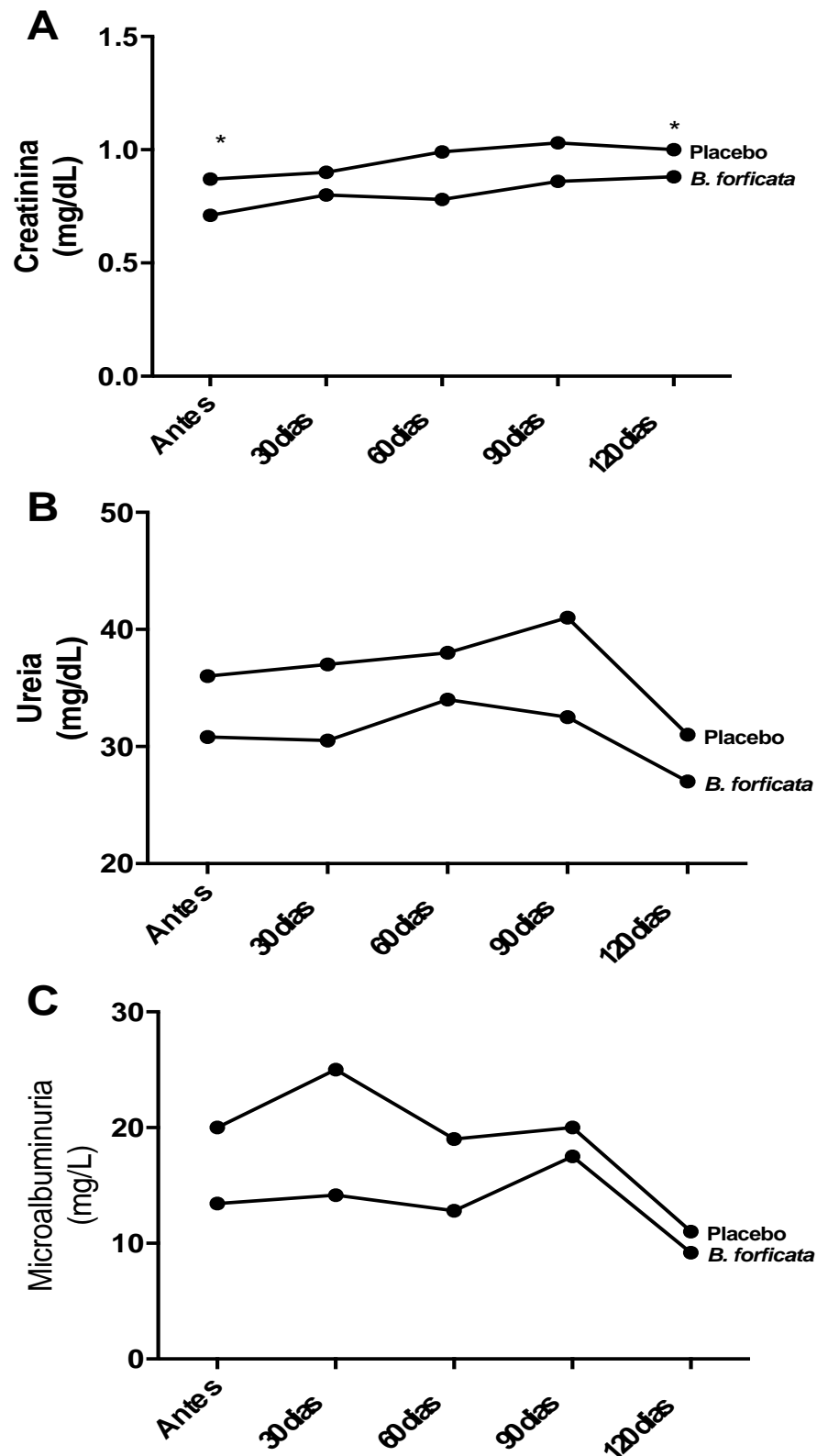
**Figura 4:** hemoglobina glicada basal, 30, 60, 90 e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca. Dados são apresentados como média e desvio padrão. 80 pacientes incluídos (35 placebo; 45 pata-de-vaca). \* Diferença significativa quando comparado ao grupo placebo no mesmo tempo, considerando um  $p < 0,05$ .

Colesterol total demonstrou diferença apenas nos níveis basais, levando a sugerir que o tratamento não influencia em alterar estes níveis, já triglicerídeos não apresentaram diferença entre os grupos em nenhum tempo estudado (Figura 5). Níveis de HDL apresentaram-se mais altos no grupo tratado com pata-de-vaca 120 dias após tratamento e níveis de LDL estão aumentados somente antes do tratamento com pata-de-vaca, sugerindo assim que o tratamento não influencia neste parâmetro.



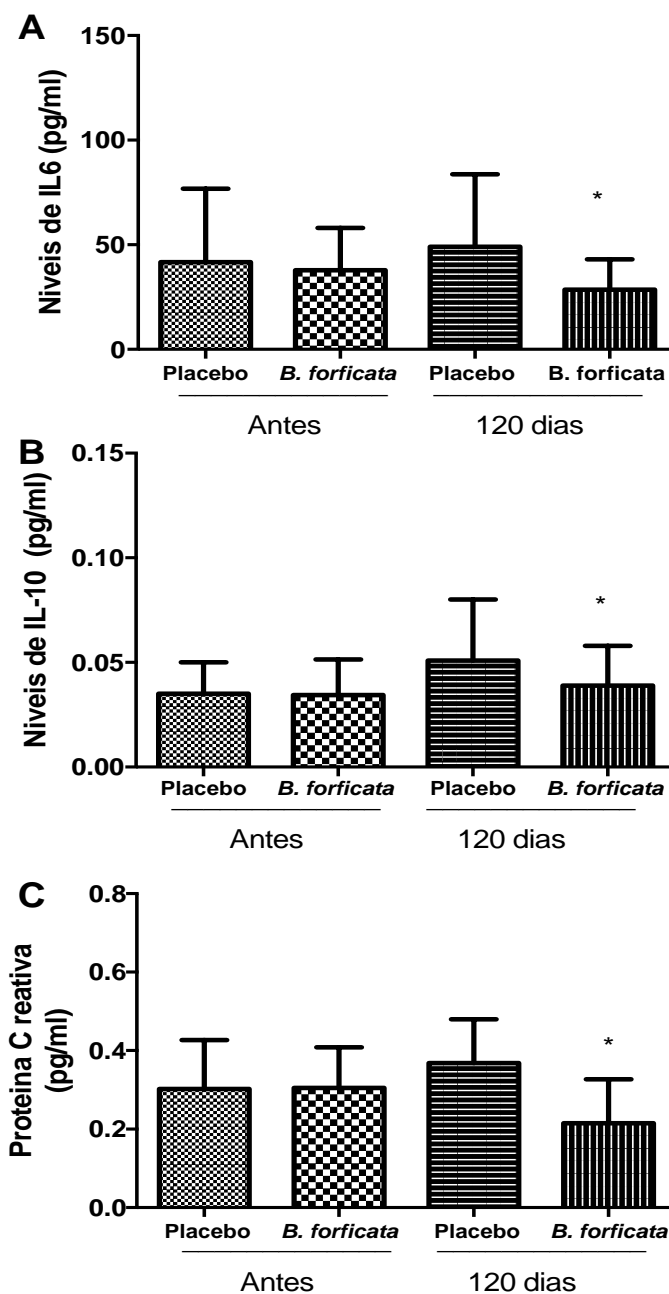
**Figura 5:** Colesterol total (A), Triglicerídeos (B), HDL (C) e LDL (D) basal, 30, 60, 90 e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca. Dados são apresentados como média e desvio padrão. 80 pacientes incluídos (n = 35 placebos e 45 pata-de-vaca). \* Diferença significativa quando comparado ao grupo placebo no mesmo tempo, considerando um  $p < 0,05$ .

Níveis de creatinina foram diferentes a níveis basais, antes do tratamento e também 120 dias após. Níveis de ureia e microalbuminúria não apresentaram diferença entre os grupos em qualquer tempo estudado (Figura 6).



**Figura 6:** Creatinina (A), Ureia (B) e Microalbuminúria (C) basal, 30, 60, 90 e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca. Dados são apresentados como média e desvio padrão. 80 pacientes incluídos (n = 35 placebo e 45 pata-de-vaca). \* Diferença significativa quando comparado ao grupo placebo no mesmo tempo, considerando um  $p < 0,05$ .

Interleucinas e proteína C reativa foram mensuradas antes e 120 dias após início do tratamento, apresentando diferença significativa entre os grupos 120 dias após conforme figura 7.



**Figura 7:** Níveis de IL-6 (A), IL-10 (B) e PCR (C) basal e 120 dias após tratamento com placebo ou pata-de-vaca. Dados são apresentados como média e desvio padrão. 54 pacientes foram incluídos (n = 27 placebo e 27 pata-de-vaca). \* Diferença significativa quando comparado ao grupo placebo 120 dias, considerando um  $p < 0,05$ .



## 5. DISCUSSÃO

Devido ao alto custo da terapia insulínica e aos efeitos colaterais associados aos antidiabéticos orais, a busca por medicamentos antidiabéticos mais eficazes e seguros é um passo importante para o manejo do diabetes e suas complicações.

Atualmente vários estudos têm relatado o potencial de alimentos funcionais/nutracêuticos na redução do risco de declínio relacionado à idade e doenças crônicas, incluindo DM e suas complicações (Sae-Tan et al., 2015; Kazeem et al., 2016). Neste campo, as plantas medicinais são bem conhecidas como uma excelente fonte de compostos bioativos com potenciais efeitos na saúde. Os fitoquímicos e extratos derivados de plantas têm sido destacados em inúmeros estudos como agentes efetivos no manejo de eventos oxidativos associados a várias doenças (Alam et al., 2014; Dhanya 2014; Kazeem et al., 2016).

Marles & Farnsworth (1995), listaram 1200 espécies de plantas que tem sido usadas para o tratamento da diabetes em todo o mundo. Elas pertencem principalmente as famílias Fabaceae, Asteraceae e Lamiaceae e são comumente usadas na forma de infusão. A predominância do uso de chás pela população tem um forte apelo cultural. No caso de plantas usadas para diabetes, isto é particularmente importante porque os antioxidantes são geralmente solúveis em água (Trojan-Rodrigues et al., 2012), mas, a desvantagem é que, em chás é impossível determinar a dose, tornando-se assim, um fator limitante. Como infusão e decocção, folhas de *B. forficata* são comumente usadas pela população não apenas para tratar complicações do diabetes, mas também como uma bebida diária (Swami et al., 2012).

O monitoramento da atividade sérica de biomarcadores de toxicidade realizado em ratos normoglicêmicos e hiperglicêmicos durante tratamento oral, por 33 dias, com o decocto das folhas de *B. forficata*, não indicou toxicidade tecidual. Este estudo foi conduzido com base na literatura e nas fortes evidências de que *B. forficata* é efetiva para o controle de diabetes. Assim, foi utilizado o extrato da planta *B. forficata*, popularmente conhecida como pata-de-vaca, em forma de cápsulas em um estudo randomizado em pacientes diabéticos por um período de 4 meses.

Os resultados deste estudo mostram que o índice glicêmico não foi alterado durante o período do tratamento. Embora a maioria dos estudos reportam que *B. forficata* é capaz de diminuir os níveis glicêmicos a longo-prazo, nossos resultados não apresentaram qualquer diferença entre o grupo placebo e o grupo tratado, durante o período do estudo. Todos os trabalhos que apresentaram eficácia na redução dos níveis de glicose, utilizam a planta como

forma de chá, e não de cápsulas. Salgueiro et al. 2016, em um estudo com camundongos diabéticos mostrou que *B. forficata* não foi eficaz em reduzir os níveis de glicose, mas a eficácia foi comprovada na redução do dano oxidativo, provavelmente devido a presença de flavonoides na composição da planta. Extratos de *B. forficata* tem apresentado atividade inibitória sobre o óxido nítrico e radicais livres, além disso apresentaram grande importância ao prevenir a formação de outros radicais deletérios como o peróxido nítrico, que desempenha um importante papel em várias doenças inflamatórias, bem como em diabetes (Pacher, et al., 2007). Russo et al. (1990) mostraram que após a ingestão de infusões de 3 gramas por dia de *B. forficata*, nenhuma diferença plasmática nos níveis de glicose foi encontrada, a curto ou longo prazo. No entanto, os níveis plasmáticos de insulina no grupo de diabéticos foram menores após o uso de *B. forficata* do que o grupo placebo. Russo et al., (1990) concluíram que infusões preparadas a partir de folhas de *M. uniflora* ou *B. forficata* não apresentam efeito hipoglicêmico em pacientes diabéticos tipo II, mas que agem regulando os níveis de insulina.

Neste estudo, embora não tenha sido observada diminuição nos níveis de glicose, a hemoglobina glicada (HbA1c) diminuiu de forma significativa em pacientes diabéticos que ingeriram as cápsulas de *B. forficata* quando comparados ao grupo placebo. Esta diminuição foi percebida 120 dias após início do tratamento. A HbA1c é o principal parâmetro para monitorar a regulação do diabetes e para avaliar o risco de complicações microvasculares. É considerado um critério de diagnóstico para diabetes. Sua concentração reflete o valor médio de glicose no sangue nos últimos três meses. A glicose média estimada, um novo parâmetro que facilita o automonitoramento da diabetes pelo paciente, pode ser calculada a partir do valor de HbA1c (Kojic et al., 2014). Com isso podemos afirmar que, mesmo não apresentando diferença nos níveis de glicose, a ingestão das cápsulas de *B. forficata* diminuiu os valores de HbA1c, que é considerado hoje o mais importante marcador das concentrações de glicose no sangue a longo prazo e também é uma medida da taxa de sucesso para o tratamento de diabetes (Mitrovic et al., 2006).

Os flavonóides representam uma grande classe de pelo menos 6.000 compostos fenólicos encontrados em frutas, legumes, ervas, cacau, chocolate, chá, soja e outros alimentos vegetais e algumas bebidas como suco de uva e vinho tinto (Manach et al., 2004). Flavonóides regulam a digestão de carboidratos, a secreção e a sinalização de insulina e a captação de glicose em tecidos sensíveis à insulina através de várias vias de sinalização intracelular (Hanhineva et al., 2010). Um estudo recente avaliou a relação entre a ingestão dietética de diferentes subclasses de flavonóides (flavonóis, flavonas, flavanonas, flavan-3-óis e antocianinas) (Wedick et al., 2012). Neste estudo, Wedick e co-autores (2012)

acompanharam pacientes saudáveis por 10 anos e concluíram que aqueles que inseriram mais alimentos ricos em flavonoides na dieta apresentaram menos riscos de desenvolver diabetes tipo II, mostrando uma importante relação dos compostos flavonoides no diabetes. Neste estudo, os níveis de insulina eram significativamente menores 120 dias após a ingestão diária de *B. forficata* quando comparados ao placebo. A sugestão é que *B. forficata* age regulando os níveis de insulina através de seus compostos flavonóides.

Estudos experimentais em animais testou os efeitos de compostos flavonóides purificados ou extratos vegetais ricos em flavonóides na homeostase da insulina-glicose, com um número substancial sugerindo possíveis benefícios. Os flavonóides podem influenciar o metabolismo da glicose no intestino delgado, músculo, tecido adiposo, fígado e pâncreas através de muitos mecanismos moleculares (Mozaffarian et al., 2018). Estudos *in vitro* sugerem que uma variedade de flavonóides inibe enzimas chave envolvidas na digestão e absorção de carboidratos diários, incluindo  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glicosidase e transportador de glicose dependente de sódio, o que pode contribuir para reduzir a glicemia pós-prandial (Hanhineva et al., 2010). Os flavonóides também podem melhorar a homeostase da glicose-insulina através de múltiplas vias de sinalização (Mozaffarian et al., 2018). O tratamento com flavonóides em modelos animais também levou à redução do acúmulo de gordura no fígado e melhorou a sensibilidade à insulina hepática (Li et al., 2015; Rodriguez-Ramiro et al., 2016).

Além disso, a suplementação de quercetina (0.04% na dieta) mostrou-se efetiva em melhorar a resistência à insulina em ratos diabéticos obesos (Jeong et al., 2012), sugerindo assim que este flavonol pode exercer efeitos anti-diabéticos em diabetes tipo II. A regulação da homeostase corporal envolve principalmente a ação da insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, onde promove a captação e armazenamento de carboidratos, gorduras e aminoácidos, ao mesmo tempo em que antagoniza o catabolismo dessas reservas (Carling, 2004). Nos adipócitos, a insulina promove a captação de glicose, a síntese de glicerol e a formação de triglicérides, ao mesmo tempo em que exerce um efeito antilipolítico (Nelson & Cox, 2005). Extratos de *B. forficata* mostraram importante capacidade antioxidante e anti-glicação e atividades inibitórias contra  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glucosidase e lipase (Franco et al., 2018).

Ao avaliar a fração n-butanólica de *B. forficata*, Silva et al. (2002) descartaram a possibilidade da planta atuar estimulando liberação de insulina, em virtude da atividade antidiabética ter sido mais potente em comparação com a ação hipoglicemiante. Neste mesmo estudo, também se descartou o mecanismo de inibição da absorção de glicose pelo intestino, em decorrência do efeito negativo na curva de tolerância à glicose, resultado semelhante aos apresentados para a fração aquosa (Caricati-Neto et al., 1985) e canferitrina (Sousa et al.,

2004). Em estudo realizado com a canferitrina, Sousa et al. (2004) sugeriram que o mecanismo possa estar relacionado com inibição do catabolismo da insulina, reabsorção de glicose pelos rins e/ou estímulo da captação de glicose pelos tecidos periféricos, estando esta última constatação em concordância com os resultados apresentados também por Jorge et al. (2004). Os autores demonstraram, *in vitro*, o aumento da captação de glicose em músculos sóleo de ratos, promovido pela canferitrina, similarmente à insulina, e sugeriram que o efeito observado *in vivo* seja consequência de um efeito insulinomimético, possivelmente, relacionado à alteração da atividade intrínseca do transportador de glicose. No entanto, constatou-se que a canferitrina não altera os níveis de glicose urinária *in vivo*, resultado divergente ao obtido no estudo de Pepato et al. (2002), que demonstraram a redução da glicosúria *in vivo* promovida pelo decocto das folhas de *B. forficata* em um período crônico (31 dias), podendo este resultado contraditório ser atribuído às diferentes condições de estudo, como a duração do tratamento (Jorge et al., 2004).

Pepato et al. (2002) ao observarem redução da glicemia sem alteração dos níveis de glicogênio hepático descartaram a possibilidade de *B. forficata* atuar através de redução de glicogenólise e sugeriram que a atividade antidiabética seja resultante da inibição da gliconeogênese e redução de hormônios contra-regulatórios de maneira semelhante às biguanidas. Outro resultado científico relevante está relacionado à avaliação do efeito antidiabético do canferol. Foi relatado que, diferentemente da canferitrina, este composto não promoveu a redução da glicemia, demonstrando, assim, que a presença dos açúcares ligados à aglicona é essencial para sua atividade antidiabética (Cazarolli et al., 2008). Mais recentemente, Ferreres et al. (2012) demonstraram que a redução glicêmica promovida pela *B. forficata* é resultante de inibição da  $\alpha$ -glicosidase, enzima responsável por catalisar o processo final na digestão de carboidratos. Tal ação pode ser decorrente da presença dos derivados quercetínicos e canferólicos da espécie, pois conforme demonstrado por Tadera et al. (2006), tanto quercetina como o canferol possuem características estruturais que favorecem o efeito inibitório dos flavonóides sobre a  $\alpha$ -glicosidase.

Uma revisão realizada em 2016 (do Valle et al.,) teve como objetivo investigar a influência da ingestão de flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica. Os resultados encontrados nesta revisão corroboraram com a hipótese levantada pelo presente trabalho de que a ingestão de flavonoides pode reduzir a absorção de carboidratos e consequentemente a glicemia pós-prandial tanto em indivíduos saudáveis, quanto em indivíduos diabéticos.

O índice HOMA foi calculado neste estudo e notou-se uma diminuição no grupo *B. forficata* 120 dias após ingestão da cápsula, porém não podemos afirmar que esse efeito foi do tratamento, já que o índice também foi diferente nos níveis basais (antes de iniciar o tratamento). Níveis de LDL, HDL, colesterol total e triglicerídeos também foram avaliados em todos os momentos durante o período de tratamento. Triglicerídeos, colesterol e LDL não mostraram qualquer diferença nos tempos estudados, mas percebemos um aumento nos níveis de HDL em pacientes tratados com *B. forficata* 120 dias após o tratamento.

Lino et al. (2004) investigaram a atividade antidiabética dos extratos aquoso, etanólico e hexânico de *B. forficata* em um modelo de diabetes induzido por aloxano em ratos. Os ratos diabéticos induzidos com aloxano apresentaram reduções significativas no colesterol HDL após o tratamento com os extratos de *B. forficata* em comparação aos controles diabéticos. Os níveis de LDL não foram alterados neste estudo. Anormalidades nos níveis de insulina em pacientes diabéticos levam a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios, cetonas e aminoácidos. A insulina também aumenta a transcrição da lipoproteína lipase no endotélio capilar. Assim, no doente diabético não tratado ou subtratado, ocorre frequentemente hiperlipidemia (Howell et al., 1967). Além disso, Curcio et al. (2012) demonstraram através de experimentos *in vivo*, que o extrato aquoso de *B. forficata* propiciou a recuperação de peso de camundongos diabéticos. Vários pesquisadores, entre eles Yugarani (1992), demonstraram que os flavonóides atuam como redutores de atividades lipídicas em animais (Tomita et al., 1974; Yugarani et al., 1992). Tem sido relatado que *B. forficata* tem terpenóides, esteróides e flavonóides (Silva, 2002; Silva, 1998; Donato., 1986). Da mesma forma, Lino et al., 2004 mostraram que extratos de *B. forficata* reduziram a concentração lipídica sérica e que esse efeito pode ocorrer devido à presença de flavonóides (Costa, 1977) no extrato das plantas. Os resultados mostram que a administração oral de extratos de *B. forficata* teve um efeito benéfico sobre o estado diabético reduzindo a hiperlipidemia.

Outro parâmetro avaliado foi a microalbuminúria. O desenvolvimento de microalbuminúria tem sido considerado um sinal clínico inicial de nefropatia diabética (ND), que leva à macroalbuminúria e, posteriormente, ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG) e, eventualmente, à doença renal terminal (Gohda et al., 2018). Neste estudo, não encontramos evidências de alteração na microalbuminúria durante o período do estudo, seja no início ou após o tratamento.

Não percebeu-se alterações nos níveis de ureia em nenhum tempo estudado. A creatinina diminuiu 120 dias após a ingestão das cápsulas, mas em níveis basais ela também apresentou diferenças, sendo, portanto uma característica dos pacientes já apresentados antes

mesmo de iniciar o tratamento, sendo assim, não podemos afirmar que a *B. forficata* tenha interferido nesses resultados.

Existem poucos relatos na literatura sobre a ação dos flavonóides na nefropatia diabética. Os estudos publicados são em sua maioria em modelo animal de diabetes induzida por aloxano, onde os animais apresentam alterações nos níveis de ureia, creatinina e albuminúria, quadro característico de nefropatia (Zou et al., 2013; Yoon et al., 2014; Gomes et al., 2014). Nesse estudo, os pacientes incluídos não apresentaram diferença nestes parâmetros em nenhum tempo estudado.

Níveis de IL6, IL-10 e proteína C Reativa (PCR) foram analisados como marcadores de inflamação. Quando avaliado estes parâmetros percebeu-se uma significativa redução 120 dias após início do tratamento nos pacientes que ingeriram as capsulas diariamente.

Um estudo recente (Fathy et al., 2018) mostrou claramente que pacientes com DM2 apresentam maiores níveis de IL-6, IL-10 e TNF. Estudos anteriores também tem relatado aumento de IL-6 circulante (Sekizuka et al., 1994; Shikano et al., 2000; Wong et al., 2007; Arababadi et al., 2010), IL-10 (Wong et al., 2007), IFN- $\gamma$  (Arababadi et al., 2010) e TNF- $\alpha$  (Moriwaki et al., 2003). Um estudo experimental realizado com modelo animal também mostrou aumento na expressão de IL-10 em animais diabéticos (Bare et al., 2018).

As ações anti-inflamatórias dos flavonóides têm ganhado destaque nos últimos anos. As evidências na literatura são baseadas em estudos *in vitro* e *in vivo*, bem como em estudos clínicos. Pizzolatti, et al. (2003) relataram a presença de flavonóides nos extratos de folhas de *B. forficata*, incluindo canferol e quercetina. No contexto da inflamação, alguns mecanismos de ação dos flavonoides têm sido descritos, como atuação antioxidante, modulação da expressão gênica (citocinas, moléculas de adesão) e atividades enzimáticas (Pérez-Cano et al., 2016).

Um dos importantes mecanismos de ação dos polifenóis é a ativação do PPAR- $\gamma$ , que possui efeitos regulatórios sobre o metabolismo e processos inflamatórios (Aryaeian et al., 2017). O PPAR $\gamma$  é um ativador da adipogênese, pois induz a síntese e armazenamento de ácidos graxos e, portanto, é provavelmente inibido pela AMPK (Panunti et al., 2006; Sozio et al., 2011). Além disso, o PPAR $\gamma$  reprime a expressão de genes inflamatórios, uma vez que a iNOS suprime os fatores de transcrição AP-1 e NF-kB, modula a atividade da MAPK e influencia a captação de glicose (Varga et al., 2011). Assim, o PPAR $\gamma$  é um alvo adequado para intervenção médica.

Em modelo animal de diabetes (Dong et al., 2014; Rani et al., 2016; Prince et al., 2017), a suplementação oral com flavonóides levou à redução da infiltração de células

inflamatórias, redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e fibrose tecidual, e melhorou a sobrevivência e a função das células. Estudos de Peroza et al. (2013) indicaram que o extrato aquoso das folhas de *B. forficata* é uma fonte potencial de antioxidantes naturais e pode ser útil na prevenção de complicações diabéticas associadas a inflamação e ao estresse oxidativo. Além dessas atividades, *B. forficata* também possui ação antimicrobiana, antiproliferativa e apoptótica (da Silva et al., 2002; Lim et al., 2006).

Considerando os resultados obtidos, parece que a atividade anti-inflamatória observada está diretamente correlacionada com o teor total de compostos fenólicos e flavonóides de *B. forficata*. Verificou-se que o amplo emprego da espécie *B. forficata* no tratamento terapêutico da diabetes mellitus encontra-se pautado em uma pluralidade de estudos científicos com diferentes modelos experimentais, sendo a propriedade antidiabética atribuída à presença dos glicosídeos canferólicos e quercetínicos presentes nas folhas.

Foi observado que o extrato de *B. forficata* utilizado no tratamento da diabetes possui considerável atividade anti-inflamatória e pode contribuir para a redução da HbA1c, bem como regulando os níveis de insulina. Assim, o consumo do extrato de *B. forficata* pode trazer benefícios adicionais e proteção aos indivíduos acometidos pela diabetes, melhorando sua qualidade de vida e saúde.

## 6. CONCLUSÃO

Foi observado que o extrato de *B. forficata* utilizado no tratamento da diabetes possui atividade anti-inflamatória e pode contribuir para a redução da HbA1c, bem como regulando os níveis de insulina. Assim, o consumo do extrato de *B. forficata* pode trazer benefícios adicionais e proteção aos indivíduos acometidos pela diabetes, melhorando sua qualidade de vida e saúde.

## REFERÊNCIAS

- Alam MM, Meerza D, Naseem I. Protective effect of quercetin on hyperglycaemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. *Life Sci.* 2014;109:8-14.
- Alberti KGMM, Zimemet PZ. For the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes melitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes melitus. Report of WHO consultation. Geneve: WHO; 1999.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2011; 34(1):62-69.
- Ansel HC, Popovich NG, Allen JR LV. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Aryaeian N, Khorshidi Sedehi S, Arablou T. Polyphenols and their effects on diabetes management: A review. *Med J Islam Repub Iran.* 2017; 31:134.
- Attie AD, Kendzierski CM. PGC-1alpha at the crossroads of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2003; 34: 244– 5.
- Aulton ME. Pharmaceutics: The science of dosage forms design. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Braz. J. Pharmacog.* 2005;15: 392–413.
- Bare Y, Marhendra APW, Sasase T, Fatchiyah F. Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of Rattus Norvegicus Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Acta Inform Med.* 2018; 26(2):87-92.
- Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987; 36: 274– 83.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 463– 78.
- Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardio Ther.* 2008; 6: 343– 68.
- Bendelac A, Boitard C, Bedossa P, Bazin H, Bach JF, Carnaud C. Adoptive T cell transfer of autoimmune nonobese diabetic mouse diabetes does not require recruitment of host B lymphocytes. *J Immunol.* 1988; 141:2625-8.



Bergmeyer HV. Methods of enzymatic analysis. 2nd ed. New York: Verlag Chemie/Academic Press; 1974.

Bethel MA, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. JABEP. 2005; 18(3):199-204.

Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, Giorico MA, Ferrannini E. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism. 1987; 36: 502– 6.

Boden G, Soriano M, Hoeldtke RD, Owen OE. Counterregulatory hormone release and glucose recovery after hypoglycemia in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes 1983; 32: 1055– 9.

Bonadonna RC, DeFronzo RA. Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. Diabete Metab. 1991; 17: 112– 35.

Borges KN, Bautista HP, Guilhera S. Diabetes – Utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento. Ver. Eletrônica Farm. 2008; 5:12–20.

Brasil. Decreto nº 6.041, de 8 de fevereiro de 2007. Institui a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia, cria o Comitê Nacional de Biotecnologia e dá outras providências. Diário Oficial da União. 9 fev 2007; 144(29):1.

Brasil. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde, 2008:72.

Brasil. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde – PNPIC Portaria n. 971, de 3 de maio de 2006a.

Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília; 2006b.

Bray GA, Glennon JA, Salans LB, Horton ES, Danforth E, Jr, Sims EA. Spontaneous and experimental human obesity: effects of diet and adipose cell size on lipolysis and lipogenesis. Metabolism. 1977; 26: 739– 47.

Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science. 2000; 289: 2122– 5.

Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes. 1981; 30:613-7.

Caricati-Neto A, Pereira OCM, Bastos-Ramos WP. Effects of the aqueous and alcoholic extracts of Bauhinia forficata on blood glucose in the rat. Braz J Med Biol Res. 1985; 18:726.

Carling, D. The AMP-activated protein kinase cascade – A unifying system for energy control. Trends Biochem Sci. 2004; 29(1):18-24.

Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 399– 408.

Cazarolli LH, Zanatta L, Jorge AP, Sousa E, Horst H, Woehl VM, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FRMB. Followup studies on glycosylated flavonoids and their complexes with vanadium: Their anti-hyperglycemic potential role in diabetes. *Chem-Biol Interact.* 2008; 163:177-91.

Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MSRB, Folador P, Damazio RG, et al. Flavonóides: mecanismo celular e molecular de ação na homeostase da glicose. *Mini Rev Med Chem.* 2008; 8: 1032-8.

Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care.* 2015; 38(7):1218-27.

Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, Musi N, DeFronzo RA, Cersosimo E. Mechanisms of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E846– 52.

Chan Li Q, Qiu F, Cohen K, Tougas T, Li J, McCaffrey J, Purdue T, Song JJ, Swanek F, Abelaira S. Best Practices for Drug Substance Stress and Stability Studies During Early-Stage Development Part I—Conducting Drug Substance Solid Stress to Support Phase Ia Clinical Trials. *J Pharm Innov.* 2012; 7:214–224.

Chen H, Langer R. Oral particulate delivery: status and future trends. *Adv drug deliv. Rev.* 1998; 34(2-3): 339-50.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet.* 2002; 359: 2072-7.

Consoli A, Nurjhan N, Reilly JJ, Jr, Bier DM, Gerich JE. Mechanism of increased gluconeogenesis in noninsulin-dependent diabetes mellitus: role of alterations in systemic, hepatic, and muscle lactate and alanine metabolism. *J Clin Invest.* 1990; 86: 2038– 45.

Costa AF. Farmacognosia. 2aed. Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa; 1977.

Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830:3670-95.

Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009; 26:1001–43.

Curcio SA, Stefan LF, Randi BA, Dias MA, da Silva RE, Caldeira EJ. Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. *Pak J Pharm Sci.* 2012; 25(3):493-9.

Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev.* 1998; 6: 89-130.

Da Cunha AM, Menon S, Menon R, Couto AG, Bürger C, Biavatti MW. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata*. *Phytomedicine.* 2010;17(1):37-41.

Da Silva KL, Cechinel Filho V. Plantas do genero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Quím. Nov.* 2002; 25:449-54.

Damasceno DC, Volpato GT, Mattos Parabanhos Calderon I, AAguilar R, Cunha Rudge MV. Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. *Phytomedicine.* 2004;11(2):196-201.

Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2006; 367:847-58.

De Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FRMB. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-( $\alpha$ )-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *J. Natural Products.* 2004; 67(5):829-32.

DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177– 269

DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2008, 31 (12): 2315-7.

DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009; 58(4):773–95.

DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity, and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004; 143: 9– 21.

Dhanya R. Rutin and quercetin enhance glucose uptake in L6 myotubes under oxidative stress induced by tertiary butyl hydrogen peroxide. *Food Chem.* 2014; 158:546-54.

Donato AM. Anatomia foliar e abordagem fitoquímica de *Bauhinia forficata* Link (Leg - Caes.). *Bradea.* 1995;6(42): 357-71.

Dong J, Zhang X, Zhang L, Bian HX, Xu N, Bao B, Liu J. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK $\alpha$ 1/SIRT1. *J Lipid Res.* 2014; 55:363–74.

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3: 153– 65.

Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006; 368: 1696– 705.

EASD – European Association for the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, 2010, Sep 23. Disponível em: [www.easd.org](http://www.easd.org); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Eid HM, Martineau LC, Saleem A, Muhammad A, Vallerand D, Benhaddou- Andaloussi A, et al. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhance- ment of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis- idaea*. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54:991–1003.

Fathy SA, Mohamed MR, Ali MAM, El-Helaly AE, Alattar AT. Influence of IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients, *Biomarkers*. 2018; 17:1-38.

FDA Drug Safety Communication: FDA Warns at SGLT2 Inhibitors May Result in Ketoacidosis . Publicado em 18 de maio de 2015.

Felber JP, Vannotti A. Effects of fat infusion on glucose tolerance and insulin plasma levels. *Int J Exp Med*. 1964; 10: 153– 6.

Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest*. 1983; 72: 1737– 47.

Ferreres F, Gil-Izquierdo A, Vinholes J, Silva ST, Valentão P, Andrade PB. *Bauhinia forficata* Link authenticity using flavonoids profile: Relation with their biological properties. *Food Chemistry*. 2012; 134:894–904.

Fowler MJ. Diabetes treatment, part 2: oral agents for glycemic management. *Clin Diabet*. 2007; 25:131-4.

Franco MJ, Caetano ICS, Caetano J, Dragunski DC. Determinação de metais em plantas medicinais comercializadas na região de Umuarama-PR. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. 2011; 15(2):121-7.

Franco RR, da Silva Carvalho D, de Moura FBR, Justino AB, Silva HCG, Peixoto LG, Espindola FS. Antioxidant and anti-glycation capacities of some medicinal plants and their potential inhibitory against digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 2018;215:140-6.

Fraze E, Donner CC, Swislocki AL, Chiou YA, Chen YD, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61: 807– 11.

Gabrielsson J, Lindberg NO, Lundstedt T. Multivariate methods in pharmaceutical applications. *J Chemometrics*. 2002;16(3):141-60.

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologist's Comprehensive Biabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endoc Pract*. 2013; 19(Suppl 2).

Gohda T, Nishizaki Y, Murakoshi M, Nojiri S, Yanagisawa N, Shibata T, Yamashita M, Tanaka K, Yamashita Y, Suzuki Y, Kamei N. Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 141:62-8.

Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Rev.* 1988; 4: 727– 47.

Gomes IB, Porto ML, Santos MC, Campagnaro BP, Pereira TM, Meyrelles SS, Vasquez EC. Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the C57BL/6J model of diabetic nephropathy. *Lipids Health Dis.* 2014; 6(13):184.

Gray MR, Phillips E, Young DM, Price CP. Evaluation of a rapid specific ward based assay for creatinine in blood. *Clin. Nephrol.* 1995; 43(3):169-73.

Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S, Ratheiser K, Zyck K, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1989; 84: 205– 13.

Groop L, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 96– 107.

Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004; 25: 10-6.

Hanhineva K, Torronen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkanen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010; 11:1365– 402.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA.* 2004; 291: 2847– 50

Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes.* 2000; 49:1751-60.

Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of traumatic injury. *Restor Neurol Neurosci.* 1999; 14(2-3):109-14.

Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia.* 2006; 49: 253– 60.

Howell SL, Taylor KW. The secretion of newly synthesized insulin in vitro. *Biochem J.* 1967; 102(3):922–7.

ICH - Stability Testing Of New Drug Substances and Products Q1A(R2), International Conference on Harmonization Of Technical Requirements For Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2003.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient – centered approach – position statement of American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* version online 2012 (doi: 10.1007/s00125-012-2534-0) and *Diabetes Care* published online April 19, 2012.

Jackson MJ. A avaliação da biodisponibilidade de micronutrientes: Introdução. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51: S1-S2.

Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH, Kim JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr Res Pract.* 2012; 6:201–7.

Jorge AP, Horst H, Sousa E, Pizzolatti MG, Silva FR. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on <sup>14</sup>Cglucose uptake in rat soleus muscle. *Chem. Biol. Interact.* 2004;149: 89-96.

Juliane C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. *Novos estudos clínicos e experimentais. J. Clín.* 1941; 3:93-112.

Juliane C. Ação hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* Link. *Novos estudos clínicos e experimentais. Rev. Sudam. Endocrin. Immunol. Quimiot.* 1931; 14(3):326-34.

Juliane C. Ação hipoglicemiante da unha-de-vaca. *Rev. Med. Pharm. Chim. Phys.* 1929; 2:165-9.

Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo RA, Cusi K. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52: 2461– 74.

Kazeem MI, Davies TC. Anti-diabetic functional foods as sources of insulin secreting, insulin sensitizing and insulin mimetic agents *J. Funct. Foods.* 2016; 20:22-138.

Kim C, Newton KM, Knoop RH. Gestacional Diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 25:1862.

Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 275-86.

Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akeerblom HK. Environmental Triggers and determinans of type 1 diabetes. 2005; 54:S125-36.

Kojić Damjanov S, Đerić M, Eremić Kojić N. Hemoglobina Glicada A1c como um moderno marcador bioquímico de regulação da glicose. *Med Pregl.* 2014; 67 (9-10): 339-44.

Koolman J, Roehm KH. Color atlas of biochemistry. (2nd ed.), Georg Thieme Verlag, New York (2005), p. 380.

Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *The Diabetes Educator*. 2006; 32:869-76.

Kuhl C. Insulin Secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: Implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991; 40:18.

Le Bourvellec C, Renard CMGC. Interações entre polifenóis e macromoléculas: Métodos e mecanismos de quantificação. *Rev Crít Cien. Nutr. Alim*. 2012; 52, 213-48.

Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenson O, Cahn A, Kumar KM, Smahelova A, Hirshberg B, Stahre C, Frederich R, Bonnici F, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(6):1145-53.

Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto, Malerbi D, Gross JL, Oliveira JE, Gomes MB, Santos RD, Fonseca RM, Betti R, Raduan R. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diab. Metabol. Syndr*. 2010; 8;2(1):35.

Li Z, Xu J, Zheng P, Xing L, Shen H, Yang L, Zhang L, Ji G. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8:17295–307.

Lim H, Kim MK, Lim Y, Cho Y, Lee C. Inhibition of cell-cycle progression in HeLa cells by HY52, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from *Bauhinia forficata*. *Cancer Letters*. 2006; 233(1):89–97.

Lima JF. Estabelecimento da cultura de células de *Bauhinia forficata* Link como fonte de metabólitos bioativos. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2009.

Lino Cde S, Diógenes JP, Pereira BA, Faria RA, Andrade Neto M, Alves RS, de Queiroz MG, de Sousa FC, Viana GS. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 2004; 27(1):125-7.

Lusa MG, Bona C. Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link e *B. variegata* Linn. (Leguminosae, Caesalpinioideae). *Acta Bot Bras*. 2009; 23(1):196-211.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79:727–47.

Marles R, Farnsworth N. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995; 2:137–65.

Marques GS, Rolim LA, Alves LDS, CCAR Silva, Soares LAL, Rolim-Neto PJ. Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do Diabetes mellitus. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013; 34(3):313-20.

Mathieu MP. Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook 2005/2006, ed. M.P.I.C. Waltham, 2005.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-19.

Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, DelPrato S. Glucagon dose response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*. 2002; 51: 1111– 9.

Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001; 50: 2497– 504.

Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curren Diab Reports*. 2006; 6: 194– 201.

Menezes FS, Minto ABM, Ruela HS, Kuster RM, Sheridan H, Frankish N. Hypoglycemic activity of two Brazilian Bauhinia species: Bauhinia forficata L. and Bauhinia monandra Kurz. *Ver. Bras. Farmacog*. 2007; 17(1):08-13.

Mitrović M, Pantelinac P, Radosavljević J, Bajkin I, Todo- rović Đilas Lj. Mesto i uloga insulinskih analoga u savremenoj terapiji šećerne bolesti. *Med Pregl*. 2006; 59(11-12):539-44.

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295(14):1681-7.

Moraes EA, Rempel C, Périco E, Strohschoen G, Aparecida A. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de Bauhinia forficata. *Link. Conscientiae Sau*. 2010; 9(4):569-74.

Morral N. Novel targets and therapeutic strategies for type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14:169-75.

Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, Dairy Foods, and Cardiovascular and Metabolic Health: A Review of Emerging Biologic Pathways. *Circ Res*. 2018;122(2):369-84.

Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetol*. 1986; 29: 46– 52.

Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993; 91: 301– 7.

Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. (4th ed.), W.H. Freeman and Co., New York (2005), pp. 902-919.

Newman DJ, Cragg GM, Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod*. 2007:461-77.



Newman DJ. Natural products as leads to potential drugs: An old process or the new hope for drug discovery? *J Med Chem.* 2008;51:2589-99.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2457-71.

Oiknine R, Mooradian AD. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57:231-9.

Oliveira JEP, Milech A, editors. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.

Olivia WO, Petrovick PR. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. *Rev. Bras. Farmacogn.* Aug./Sept. 2010; 20(4): 641-50.

Ong KC, Khoo H. Insulinomimetic effects of myricetin on lipogenesis and glucose transport in rat adipocytes but not glucose transporter translocation. *Biochem. Pharmacol.* 1996; 51: 423-9.

Osicka TM, Clarck M, Macisaac RJ, Jerums G. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int.* 2004; 65:1850-5.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007; 87:315-424.

Panunti B, Fonseca V. Effects of PPAR gamma agonists on cardiovascular function in obese, non-diabetic patients. *Vasc. Pharmacol.* 2006; 45(1):29–35.

Parulkar AA, Pedergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 61-71.

Pepato MT, Baviera AM, Vendramini RC, Brunetti IL. Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2004; 4(1):1-7.

Pepato MT, Conceição CQ, Gutierrez VO, Vendramini RC, Souza CRF, Oliveira WP, Brunetti IL. Evaluation of the spouted bed dried leaf extract of *Bauhinia forficata* for the treatment of experimental diabetes in rats. *Afr. J. Biotechnol.* 2010; 9(42):7165-73.

Pérez-Cano FJ, Castell M. Flavonoids, Inflammation and Immune System. *Nutrients.* 2016; 8:659.

Peroza LR, Busanello A, Leal CQ, et al. *Bauhinia forficata* prevents vacuous chewing movements induced by haloperidol in rats and has antioxidant potential in vitro. *Neurochem. Res.* 2013; 38:789–96.

Pinheiro TS, Johansson LP, Pizzolatti MG, Biavatti MW. Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of *Bauhinia forficata* Link. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41(2):431-6.

Pizzolatti MG, Cunha Jr. A, Szpoganicz B, Souza E, Braz- Filho R, Schripsema J. Flavonoides glicosilados das folhas e flores de *Bauhinia forficata* (Leguminosae). Quím. Nova. 2003; 26(4):466-9.

Plum L, Belgardt BF, Bruning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. J Clin Invest. 2006; 116: 1761– 6.

Porte D. Central regulation of energy homeostasis. Diabetes 2006; 55( Suppl. 2): S155– S160  
Prince PD, Fischerman L, Toblli JE, Fraga CG, Galleano M. LPS-induced renal inflammation is prevented by (-)-epicatechin in rats. Redox Biol. 2017; 11:342–9.

Rani N, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Ray R, Arya DS. Chrysin, a PPAR-  $\gamma$  agonist improves myocardial injury in diabetic rats through inhibiting AGE-RAGE mediated oxidative stress and inflammation. Chem Biol Interact. 2016; 250: 59–67.

Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 595– 607.

Reaven GM, Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Jaspan JB. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 106– 10.

Riddle MC. The underuse of insulin therapy in North America. Diab. Metabol. Res. Rev. 2002; 18(3): 42-9.

Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53:S119-24.

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996; 97: 2859– 65.

Rodriguez-Ramiro I, Vauzour D, Minihane AM. Polyphenols and non- alcoholic fatty liver disease: impact and mechanisms. Proc Nutr Soc. 2016; 75:47–60.

Russo EM, Reichelt AA, De-Sá JR, Furlanetto RP, Moisés RC, Kasamatsu TS, Chacra AR. Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. Braz. J. Med. Biol. Res. 1990; 23(1):11-20.

Sae-Tan S, Rogers C.J, Lambert J.D. Decaffeinated green tea and voluntary exercise induce gene changes related to beige adipocyte formation in high fat-fed obese mice J. Funct. Foods. 2015; 14: 210-4.

Saija A, Scalese M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castelli F. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. Free Rad. Biol. Med. 1995; 19(4):481-6.

Salans LB, Bray GA, Cushman SW, Danforth E, Jr, Glennon JA, Horton ES, Sims EA. Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and

experimental obesity: effects of dietary composition and adipose cell size. *J Clin Invest* 1974; 53: 848– 56.

Salatino A, Salatino MLF, Giannasi DE. Distribution and evolution of secondary metabolites in Eriocaulaceae, Lythraceae and Velloziaceae from "campos rupestres". *Biochem. Syst. Ecol.* 2000; 23(4):545.

Salgueiro AC, Folmer V, da Silva MP, Mendez AS, Zemolin AP, Posser T, Franco JL, Puntel RL, Puntel GO. Effects of Bauhinia forficata Tea on Oxidative Stress and Liver Damage in Diabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:8902954.

Scalbet A, Williamson G. Ingestão Alimentar e Biodisponibilidade de Polifenóis. *J. Nutr.* 2000; 130: 2073S - 85S.

Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1982; 5:353-63.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DC. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404: 661– 71.

Sharif A. Current and emerging antiglycaemic pharmacological therapies: The renal perspective. *Nephrol.* 2011; 16:468–75.

Shimizu J, Kanagawa O, Unanue ER. Presentation of betacell antigens to CD 4+ and CD8+ T cells of non obese diabetic mice. *J Immunol.* 1993; 151:1723-30.

Silva FRMB, Szpoganicz B, Pizzolatti MG, Willrich MAV, De Sousa E. Acute effect of Bauhinia forficata on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacology.* 2002; 83:33-7.

Silva KL, Biavatti MW, Leite SL, Yunes RA, Delle Monache F, Cechinel V. Phytochemical and pharmacognosic investigation of Bauhinia forficata Link (Leguminosae). *Z. Naturforsch C.* 2000; 55(5-6):478-80.

Silva KL, Cechinel-Filho V. Plantas do gênero Bauhinia: composição química e potencial farmacológico. *Quím Nova.* 2002; 25(3):449-54.

Silva MIG, Melo CTV, Vasconcelos LF, Carvalho AMR, Sousa FCF. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Rev Bras Farmacogn.* 2012b; 22(1):193-207.

Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3ª edição. Ed. Universidade/UFRGS/Ed UFSC, 2001.

Sociedade Brasileira De Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009.

Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva

FRMB. Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3, 7-O-()-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. J Nat Prod. 2004; 67(5):829-32.

Soto CP, Perz BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan- induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. Compar. Biochem. Phisiol. 1998;119C:125-29.

Sozio MS, Lu C, Zeng Y, Liangpunsakul S, Crabb DW. Activated AMPK inhibits PPAR- $\{\alpha\}$  and PPAR- $\{\gamma\}$  transcriptional activity in hepatoma cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011; 301(4):G739–47.

Swami SB, Thakor NSJ, Patil MM, Haldankar PM. Jamun (*Syzygium cumini* (L.)): a review of its food and medicinal uses. Food Nutr. Sci. 2012; 3:1100-17.

Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. Inhibition of  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase by Flavonoids. J Nutr Sci Vitaminol. 2006; 52:149-53.

The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003; 26(supl.1):p.S5-S20.

Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E, Golay A, Acheson K, Maeder E, Jequier E, Felber JP. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. Metabolism. 1982; 31: 1128– 36.

Tomita T, Lacy PE, Natschinsky FM, McDaniel ML. Effect of alloxan on insulin secretion in isolated rat islets perfused in vitro. Diabetes. 1974; 23(6):517-24.

Trojan-Rodrigues M, Alves TLS, Soares GLG, Ritter MR. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. J Ethnopharmacol. 2012; 139(1):155-63.

Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1receptoragonists: a review of head-to-head clinical studies. Adv Endocrinol Metab. 2015; 6(1):19-28.

Tzeng YM, Chen K, Rao YK, Lee MJ. Kaempferitrin activates the insulin signaling pathway and stimulates secretion of adiponectin in 3T3-L1 adipocytes. Eur. J. pharmacol. 2009; 607(1):27-34.

Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic  $\alpha$ -cell function in normal and diabetic subjects. J Clin Invest. 1970; 49: 837– 48.

Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2011; 1812(8):1007–22.

Vats RK, Kumar V, Kothari A, Mital A, Ramachandran U. Emerging targets for diabetes. Curr Sci. 2005; 88:241-9.

Vaz AMSF, Tozzi AMGA (2005). Sinopse de *Bauhinia* sect. *Pauletia* (Cav.) D.C. (Leguminosae: Caesalpinoideae: Cercideae) no Brazil. Rev. Bras. Bot. 28:477-491.

Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Compar. Biochem. Physiol. part C*. 2003; 135:357-64.

Volpato GP, Damasceno DC, Calderon IMP, Rudge MVC. Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do diabetes mellitus. *Ver. Bras. Pl. Med.* 2002; 4:35–45.

Volpato GT, Damasceno DC, Rudge MV, Padovani CR, Calderon IM. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2008; 116(1):131-7.

Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:925–33.

WHO, World Health Organization. Diabetes. 2011.

Wicker LS, Miller BJ, Mullen Y. Transfer of autoimmune diabetes mellitus with splenocytes from nonobese diabetic mice. *Diabetes*. 1986; 35:855-60.

Wil S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.

Williamson G. Possíveis efeitos dos polifenóis da dieta na absorção e digestão do açúcar. *Mol. Nutr. Comida. Res*. 2013; 57: 48–57.

Williamson JR, Kreisberg RA, Felts PW. Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis by fatty acids in perfused rat liver. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 1966; 56: 247– 54.

Wong FS, Wen Li. B cells in autoimmune diabetes. *Rev Diabetic Stud*. 2005; 2:121-35.

Yadava RN, Tripathi P. A novel flavone glycoside from the stem of *Bauhinia purpurea*. *Fitoterapia*. 2000; 71(1):88-90.

Yamasaki K, Hishiki R, Kato E, Kawabata J. Study of kaempferol glycoside as an insulin mimic reveals glycon to be the key active structure. *ACS Med Chem Let*. 2010; 2(1):17-21.

Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Philips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4):1277-94.

Yoon SP, Maeng YH, Hong R, Lee BR, Kim CG, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice. *Acta Histochem*. 2014;116(8):1210-5.

Yugarani T, Tan BK, Teh M, Das NP. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids*. 1992; 27:181-6.

Zarzuelo A, Jimenez I, Gimez MJ, Utrilla P, Fernandez I, Torres MI, Osuna I. Effects of luteolin 5-O- $\beta$ -rutinoside in streptozotocin- induced diabetic rats. *Life Sci*. 1996; 58:(25);2311-6.

Zaccolo AV. Análise dos gastos familiares com medicamentos e correlatos para o tratamento do diabetes na população brasileira. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2009.

Zou J, Yu X, Qu S, Li X, Jin Y, Sui D. Protective effect of total flavonoids extracted from the leaves of *Murraya paniculata* (L.) Jack on diabetic nephropathy in rats. *Food Chem Toxicol.* 2014; 64:231-7.

Zuanazzi JA, Mayorga P. Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. *Quim Nova.* 2010; 33:1421-8.

## **ANEXOS**

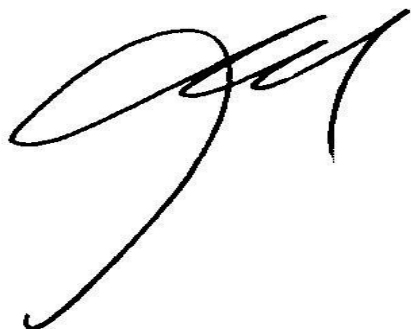
## **ANEXO I - DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E CUMPRIMENTO DAS RESOLUÇÕES PELO INVESTIGADOR**

**Título: Avaliação da eficácia clínica de cápsulas contendo extrato padronizado de *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca) em pacientes diabéticos**

Eu, Felipe Dal Pizzol, declaro que o projeto de pesquisa em epígrafe será conduzido sob minha responsabilidade, neste centro de pesquisa, conforme requisitos estipulados na Resolução CNS 196/96 e suas complementares, bem como as demais regulamentações cabíveis relativas à ética em pesquisa clínica envolvendo seres humanos. Declaro ainda cumprir com as obrigações relativas ao CEP local, com os termos do protocolo e com as normas de Boas Práticas Clínicas.

Adicionalmente, gostaria de reiterar que a equipe do centro de pesquisa, sob minha responsabilidade, foi devidamente orientada e treinada quanto às normas de Boas Práticas Clínicas.

Atenciosamente,



Felipe Dal Pizzol

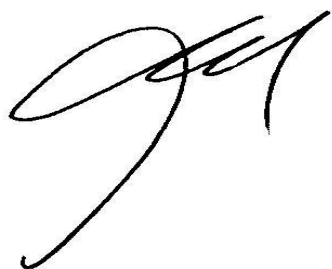
Criciúma, 22 de julho de 2012

Chamada MCTI/CNPq/MS- SCTIE- Decit N° 15/2013 – Pesquisa  
Clínica



## **ANEXO II – MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA DO ESTUDO**

Os dados clínicos dos pacientes serão inseridos em um CRF eletrônico desenvolvido especificamente para tal fim. O mesmo será mantido no provedor da UNESC e disponibilizado apenas na intranet da instituição, não sendo possível acesso remoto. Os dados de identificação inseridos no CRF serão criptografados, e o acesso aos mesmos só será liberado ao coordenador do projeto. Os demais dados serão acessíveis além do coordenador, ao bolsista DT nível A, no momento da análise dos dados, sem porém identificar o paciente. Como procedimento de segurança é previsto que quando metade dos pacientes previstos forem incluídos o cegamento será quebrado para determinar segurança do tratamento. Esta análise preliminar de segurança será realizada pelo coordenador juntamente com o comitê externo de segurança (vide a seguir). Qualquer evento adverso notado pelo paciente ou pelo pesquisador será relatado em ficha específica para tal fim e avaliado por comitê independente para determinação de sua gravidade e atitude a ser tomada frente a ele. Este comitê poderá solicitar a quebra do cegamento por medidas de segurança antes do período previsto para tal. Ele será composto por três pesquisadores independentes: Prof Dr Rafael Roesler, Professor do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com grande experiência em estudos de toxicidade de novos fármacos, Prof Dr Gilberto Sshwartsmann, Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Rio Grande do Sul, apresenta grande experiência em estudos clínicos, diversos com novas drogas anti-câncer. Profa Dra Cláudia M. O. Simões, Professora do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, com grande experiência no estudo de medicamentos fitoterápicos. A medida que se perceber evento adverso sério o comitê terá autonomia para decisão da interrupção do protocolo e notificará o pesquisador principal para notificação a ANVISA e ao CEP local, além de posteriormente ao DECIT/MS



Assinatura do coordenador do projeto:

Criciúma, 22 de julho de 2013

## ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

**Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Avaliação da eficácia clínica de cápsulas contendo extrato padronizado de *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca) em pacientes diabéticos**

**Justificativa do estudo:** o diabetes é uma doença extremamente frequente que leva a uma séria de alterações a longo prazo nos pacientes. Apesar de diferentes tratamentos estarem disponíveis para a doença sempre existe a busca de novas opções eficazes e seguras. Neste sentido, popularmente a pata de vaca é utilizada para o tratamento do diabetes, entretanto não existem estudos científicos que determinem com precisão se este tratamento realmente é eficaz para o diabetes.

**Objetivo do estudo:** definir se o uso de cápsulas de pata de vaca pode ser um tratamento complementar efetivo para o tratamento do diabetes.

**Proposta do Estudo:** O Sr(a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado (a) a participar deste estudo, que busca definir a eficácia do uso de cápsulas de pata de vaca no tratamento complementar do diabetes.

#### Explicação dos procedimentos

##### Tratamento

Os tratamento indicados por seu médico deverão ser mantidos, conforme indicação dele. Além deste o (a) senhor (a) será sorteado para receber um tratamento com cápsulas de pata de vaca ou placebo (remédio sem efeito). Nem o (a) senhor (a), nem os pesquisadores saberão qual tratamento será feito pelo (a) senhor (a), se pata de vaca ou placebo.

##### Exames laboratoriais

Durante seu acompanhamento serão realizadas cinco coletas de 5 ml sangue para análise de marcadores que em geral são substâncias que indicam o estado de sua doença. A coleta será realizada utilizando material estéril e descartável, Este procedimento é semelhante a coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina.

##### Avaliação presencial

Será solicitado o seu comparecimento para avaliação presencial em 4 momentos a partir do seu aceite em participar do estudo. Estes terão intervalo de aproximadamente 1 mês para uma consulta geral,

coleta de sangue e dados a respeito da doença e do tratamento.

### **Benefícios**

Pode haver benefício direto sobre o controle de seu diabetes nos meses em que receberá o tratamento com pata de vaca, entretanto este efeito é ainda desconhecido. Além disto, existe benefício indireto do melhor entendimento do efeito da pata de vaca no controle da diabetes.

### **Desconfortos e Riscos**

Os desconfortos conhecidos são aqueles relacionados com a retirada normal de sangue para exames como dor e formação de hematoma local. Como o senhor irá tomar uma cápsula de pata de vaca podem ocorrer eventos adversos relacionados a isto que atualmente são desconhecidos. Estes podem ser leves e passageiros a muito graves. Como a pata de vaca é utilizada a muito tempo na medicina popular não se demonstraram efeitos adversos deste uso popular até o momento. Isto não afasta o risco. O uso da pata de vaca não exclui o uso do seu medicamento usual para o diabetes conforme prescrito pelo seu médico. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

### **Participação voluntária no estudo**

A participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos que lhe serão oferecidos.

### **Confidencialidade**

Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, o seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para este estudo. Será garantido a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da mesma

### **Armazenamento de amostras**

As amostras serão armazenadas no Laboratório de Fisiopatologia Experimental da UNESC para a realização das análises. Se no futuro houver necessidade de dosagem de outras substâncias o paciente ou responsável serão contatados para nova autorização para uso deste material

### **Custos de Participação:**

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional\_

**Forma de acompanhamento e assistência:**

Todos os pacientes serão acompanhados no decorrer do estudo nas consultas pré-agendadas, por telefone ou nas Clínicas Integradas da UNESC.

**Consentimento para a participação no estudo**

A sua assinatura significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação no estudo

Eu,

\_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Em caso de dúvidas poderei chamar o(a) Coordenador(a) do Estudo \_\_\_\_\_ no telefone (48) 34372596 ou o Comitê de ética da UNESC no telefone (48) 3431 2723.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

NOME: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

PESQUISADOR: \_\_\_\_\_

**ANEXO IV - FICHA CADASTRAL****Identificação****Data**

Nome:

Data de Nascimento

Sexo

Endereço:

Bairro

Cidade

FONE:

**HDA****Anos de Doença:****Doenças Conjuntas :**

HAS ( ) IAM ( ) AVC ( ) ANGINA ( ) Insuf Cardíaca ( ) DPOC ( ) Outras :

**Medicamentos utilizados**

Captopril ( ) Enalapril ( ) Losartan ( ) Anlodipino ( ) HCTZ ( ) Atenolol ( )

AAS ( ) Xarelto ( ) **Exames laboratoriais**

| <b>Exames\</b> Data       |  |  |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|
| Glicemia de jejum         |  |  |  |  |  |
| Insulina de Jejum         |  |  |  |  |  |
| HOMA-IR                   |  |  |  |  |  |
| HBA1C                     |  |  |  |  |  |
| Colesterol Total          |  |  |  |  |  |
| HDL                       |  |  |  |  |  |
| LDL                       |  |  |  |  |  |
| Triglicerídeos            |  |  |  |  |  |
| Creatinina                |  |  |  |  |  |
| Uréia                     |  |  |  |  |  |
| Microalbuminúria de 24 hs |  |  |  |  |  |

Efeitos Colaterais:

## ANEXO V: PARECER DO COMITE DE ETICA APROVADO

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da eficácia clínica de cápsulas contendo extrato padronizado de Bauhinia forficata (pata-de-vaca) em pacientes diabéticos

**Pesquisador:** Felipe dal pizzol

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 33069214.0.0000.0119

**Instituição Proponente:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 770.987

**Data da Relatoria:** 28/08/2014

#### Apresentação do Projeto:

O projeto versa sobre a pesquisa clínica de fase I e fase II da Bauhinia forficata em pacientes diabéticos. Os pacientes irão receber um extrato padronizado da planta em adição ao tratamento convencional medicamentoso.

O projeto tem grande mérito e é importante para o desenvolvimento científico nacional.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o extrato de uma planta da mata brasileira quanto ao seu potencial antidiabético oral em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo II

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão presentes, já que a doença é progressiva e o extrato ainda está sob investigação. Entretanto, a planta é utilizada pela população, na forma de chás, para o tratamento adicional ao farmacológico. O benefício é inegável, uma vez que valoriza o conhecimento científico nacional, além de proporcionar novos tratamentos para uma doença que ainda tem difícil controle.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada, entretanto apresenta pequenos detalhes de metodologia que precisam ser adequados com a legislação vigente no Brasil.

**Endereço:** Avenida Universitária, 1105

**Bairro:** Universitário

**CEP:** 88.806-000

**UF:** SC

**Município:** CRICIUMA

**Telefone:** (48)3431-2723

**Fax:** (48)3431-2750

**E-mail:** oetica@unescc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 770.987

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

todos estão presentes.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado e sem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CRICIUMA, 29 de Agosto de 2014

---

Assinado por:  
**RENAN ANTONIO CERETTA**  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Universitária, 1105  
Bairro: Universitário CEP: 88.806-000  
UF: SC Município: CRICIUMA  
Telefone: (48)3431-2723 Fax: (48)3431-2750 E-mail: oetoca@unesc.net